Aus dem Medizinhistorischen Institut der Universität Basel
Direktion: Prof. Dr. med. H. Buess

Zur Geschichte der Hämophilie

unter besonderer Berücksichtigung der Schweiz

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
Hans Häfliger
von Ruswil und Fischbach (Kt. Luzern)

1967

Basel 1969
Schwabe & Co.

Aus dem Medizinhistorischen Institut der Universität Basel
Direktion: Prof. Dr. med. H. Buess

Zur Geschichte der Hämophilie

unter besonderer Berücksichtigung der Schweiz

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
Hans Häfliger
von Ruswil und Fischbach (Kt. Luzern)

Basel 1969
Schwabe & Co.

Von der medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag von Professor H. Buess
Tag der Promotion: 13. März 1967

© 1969 by Schwabe & Co · Basel
Printed in Switzerland

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546022_0019

Vorwort

Die Literatur über die Bluterkrankheit ist wohl schon recht umfangreich, indessen fehlt bis heute eine Zusammenstellung der Beiträge aus der Schweiz zum Krankheitsbild der Hämophilie. Diese Lücke versucht der Verfasser mit der vorliegenden Arbeit zu schließen. Parallel zum Überblick über die Entwicklung und die Fortschritte der Hämophilieforschung wird von jenen Schweizer Ärzten und Physiologen die Rede sein, welche mit ihren Beobachtungen und Entdeckungen mitgeholfen haben, die Kenntnisse über diese Form der hämorrhagischen Diathese zu mehren und zu vertiefen. Die seit Jahrhunderten bekannte Krankheit – Königin Viktoria von England hat sie mehreren europäischen Fürstenhäusern von Spanien bis Rußland vererbt – hat auch in unserem Land seit langer Zeit viel Leid und Unglück über zahlreiche Bluter und ihre Familien gebracht und die Aufmerksamkeit mancher Ärzte auf sich gezogen; doch nicht nur der Ärzte, denn für den Schweizer Schriftsteller Ernst Zahn war sie beispielsweise Anlaß zum Roman «Die Frauen von Tannò».

Herrn Prof. Dr. med. Heinrich Buess in Basel, welcher mich auf dieses Thema aufmerksam gemacht hat, bin ich für seine Ratschläge und das stets für die Arbeit bekundete Interesse zu tiefem Dank verpflichtet. Herr Dr. med. Franz Kenel, welcher sich vor ein paar Jahren ebenfalls mit der Hämophilie in der Schweiz befaßte, überließ mir großzügig seine Unterlagen. Herzlichen Dank schulde ich auch Frl. Dr. Marie-Louise Portmann am Medizinhistorischen Institut der Universität Basel und den Damen am Medizinhistorischen Institut der Universität Zürich, deren freundliche Hilfsbereitschaft ich des öftern in Anspruch nehmen durfte. Die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit in dieser Form erscheinen zu lassen, verdanke ich der Unterstützung durch die Dr. Markus Guggenheim-Schnurr-Stiftung.

Fällanden ZH, den 6. Dezember 1968 Der Verfasser

Inhalt

Begriffsbestimmung – Abgrenzung – Herkunft des Namens – Übersicht 9

Erste Beobachtungen und frühe Nachrichten 12
1. Vom Talmud babli bis Nasse 12
2. Frühe Nachrichten aus der Schweiz 21

Die Frage der Vererbung 35
1. Erbgang – weibliche Bluter – sporadische Hämophilie – Erbprognose 35
2. Der Beitrag der Schweiz mit ihren Bluterfamilien 41

Ätiologie und Pathogenese 54

Der Beitrag der Blutgerinnungsphysiologie 63
1. Entscheidende Fortschritte und heutiger Stand 63
2. Der Beitrag von Schweizer Gerinnungsphysiologen 70

Klinik – Therapie – Prophylaxe 87

Zusammenfassung 92

Zeittafel 93

Bibliographie 97

Begriffsbestimmung – Abgrenzung – Herkunft des Namens
Übersicht

Wegen der sehr umfangreichen Literatur und wegen der leider immer noch nicht ganz eindeutigen Nomenklatur muß zuerst gesagt werden, was im folgenden unter dem Begriff Hämophilie verstanden wird:

Die Hämophilie ist jene hämorrhagische Diathese, die auf einer quantitativen Verminderung oder einem völligen Fehlen der plasmatischen Gerinnungsfaktoren VIII oder IX (Hamophilie A oder B) beruht und rezessiv-geschlechtsgebunden vererbt wird, jedoch auch sporadisch auftreten kann.

Auf die Vielzahl anderer hämorrhagischer Diathesen wird hier nicht eingegangen, insbesondere nicht auf den PTA-Mangel[1] oder die Hämophilie C, wie diese Gerinnungsstörung unglücklicherweise auch genannt wird, denn wohl fehlt auch hier ein Gerinnungsfaktor, der Faktor XI, aber die Störung wird autosomal dominant vererbt, so daß Frauen und Männer gleicherweise betroffen sind. Es besteht also ein wesentlicher Widerspruch zur oben genannten Definition. Allerdings ist es unmöglich, sich in einer geschichtlichen Arbeit ausschließlich an eine Definition zu halten, die erst in neuerer Zeit, dank den Fortschritten auf dem Gebiet der Gerinnungsphysiologie, überhaupt möglich geworden ist.

Wie ist früher die Hämophilie diagnostiziert worden? Ihre Abgrenzung von ähnlichen hämorrhagischen Diathesen hat den alten Ärzten stets einige Mühe bereitet. Was ist entscheidend für die Diagnose: der Erbgang? die Gelenkblutungen? die verlängerte Gerinnungszeit? morphologische Blutveränderungen? oder etwas anderes? Die verlängerte Gerinnungszeit hat man bald allgemein als wesentliches Merkmal erkannt und für die Diagnose gefordert, dazu natürlich Blutungen, die an Häufigkeit oder Ausmaß, oft bis zum Verblutungstod, sich deutlich abhoben von den Blutverlusten normaler Individuen. Der typische Erbgang und die Gelenkblutungen mit ihren schlimmen Folgen waren und sind deutliche Wegweiser für den untersuchenden Arzt, aber schon bald entdeckte man sporadische Bluterfälle und ganze Bluterfamilien ohne Blutergelenke, da diese nur in schweren Fällen aufzutreten pflegen. Es darf uns daher nicht wundern, wenn der eine Forscher strengere oder andere Kriterien für die Diagnose Hämophilie forderte als der andere. Im Laufe der Zeit ist man begreiflicherweise kritischer geworden und hat fragliche Fälle aus den Stammbäumen ausgemerzt; auf der andern Seite sind durch neuentdeckte Quellen neue Fälle hinzugekommen.

Der Name Hämophilie für diese besondere hämorrhagische Diathese ist,

[1] PTA = Plasma Thromboplastin Antecedent.

gemessen am Alter der Krankheit, noch neueren Datums, erscheint er doch erst um 1830 in der Literatur. Schon vorher hat der erste uns bekannte amerikanische Hämophilieforscher John Conrad Otto (1774–1844) die an dieser Krankheit Leidenden «bleeders», zu deutsch «Bluter», genannt, doch ist dieser Ausdruck offensichtlich nicht von ihm selber geprägt worden, denn er bemerkt dazu in Klammer: «for this is the name given to them». Der Ausdruck «Hämophilie» wird allgemein dem berühmten Johann Lukas Schoenlein (1793–1864) zugeschrieben. Schoenlein wurde schon mit 31 Jahren ordentlicher Professor für spezielle Pathologie und Therapie in Würzburg und kam 1833, in Würzburg aus politischen Gründen abgesetzt, als Professor an die neugegründete Universität Zürich, wo er sechs Jahre lang wirkte bis zu seiner Berufung nach Berlin als Professor und als Leibarzt des Königs. Auf seine Anregung hin entstanden viele Dissertationen über diese Krankheit, wodurch das kasuistische Material von Jahr zu Jahr umfangreicher wurde. Er selber gebrauchte in seinen Vorlesungen den Ausdruck «Hämorrhaphilie» (Kurzform für Hämorrhagophilie?), jedenfalls ist das die erbliche Anlage zu Blutungen betreffende Kapitel seines Buches [59] so überschrieben. Es ist aber wahrscheinlich, daß auch der kürzere, aber gleichsinnige Name «Hämophilie» von ihm stammt, denn die erste Publikation, die diesen Namen trägt, ist die Dissertation seines Schülers F. Hopff [25], erschienen 1828 in Würzburg.

Seither hat sich dieser Name in der ganzen Literatur durchgesetzt. Eine genauere Umschreibung wurde erst in den 1950er Jahren notwendig, als die Gerinnungsphysiologen feststellten, daß es nicht ein einziger plasmatischer Gerinnungsfaktor (F. VIII) ist, dessen quantitative Verminderung die Symptome der Hämophilie verursacht, sondern daß auch der Faktor IX und der Faktor XI (PTA) die gleichen klinischen Erscheinungen machen, wenn sie vermindert sind. Verschiedene Forscher gaben diesen Gerinnungsstörungen verschiedene Namen[2], bis man sich 1954 auf Antrag von Fritz Koller[3] mindestens für das deutsche Sprachgebiet auf Hämophilie A für den Faktor-VIII-Mangel und Hämophilie B für den Faktor-IX-Mangel festlegte, während man die auf einem PTA-Mangel beruhende Störung aus den oben erwähnten erbbiologischen Gründen eindeutig von der Hämophilie unterscheiden wollte und sie fortan PTA-Mangel-Syndrom zu nennen beschloß.

In den folgenden Kapiteln nun wird der Versuch unternommen, den Beitrag der Schweiz, ihrer Ärzte und Wissenschafter, zur Hämophilieforschung darzustellen, nachdem meistens in einem jeweils ersten Teil allgemeine Erläuterungen gegeben und besonders wichtige ausländische Autoren genannt und zitiert worden sind. Daß die Vertreter unseres Landes recht zahlreich sind,

[2] Siehe Aufstellung im Kapitel über die Blutgerinnung S. 67.

[3] Professor der Medizinischen Fakultät und Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Basel (damals in Zürich).

ist nicht auffallend, gilt doch die Schweiz mit ihren vielen Bluterfamilien als ein klassisches Land der Hämophilie. Und im Stammbaum der Bluter von Tenna liegt die größte Stammtafel der Hämophilieliteratur vor. – Im ersten Kapitel sind die frühesten Nachrichten über die Bluterkrankheit aufgeführt und daraus besonders interessante Abschnitte im Wortlaut wiedergegeben. Der Frage der Vererbung und den vielen, teilweise jahrelangen Nachforschungen über die Bluterfamilien und ihre Stammtafeln ist das nächste Kapitel gewidmet. Hierauf wird die Entwicklung ätiologischer und pathogenetischer Fragen beleuchtet. Dann folgen eine Übersicht über die Entwicklung der Gerinnungsphysiologie und die vielen, teilweise entscheidend wichtigen Beiträge von Schweizern zu Fragen der Blutgerinnung und Blutmorphologie bei Hämophilen und damit zur Diagnostik. Schließlich sind einige Feststellungen zur Klinik, zur Therapie und zur Prophylaxe angefügt.

Es dürfte für den Leser von Interesse sein, zuerst einen kurzen Einblick zu bekommen in die lange Geschichte der Bluterkrankheit, was in den beiden folgenden Abschnitten versucht werden soll. Im ersten finden sich Nachrichten aus verschiedenen Ländern und Zeitabschnitten über eigenartige Blutungen und Verblutungen, die rückblickend natürlich nicht mit Sicherheit als Hämophilie identifiziert werden können, indessen eine für sie typische Symptomatik zeigen, wenigstens zum Teil; im zweiten Abschnitt werden dann die ersten entsprechenden Beobachtungen aus dem Gebiet der heutigen Schweiz aufgeführt und vollumfänglich oder auszugsweise zitiert.

1. Vom Talmud babli bis Nasse

Was beim Zusammentragen von alten Berichten über die Bluterkrankheit auffällt, ist die Tatsache, daß man auf der einen Seite sehr alte Nachrichten findet, daß aber anderseits zwischen den einzelnen Berichten große Lücken bestehen, d. h. jahrhundertelang scheint die Krankheit – aus der Literatur zu schließen – nicht mehr bekannt gewesen und offenbar auch nicht mehr vorgekommen zu sein. Denn es ist nicht anzunehmen, daß ein so eindrückliches und schweres Leiden nicht seine Spuren zumindest in der Fachliteratur hinterlassen hätte. Einschränkend muß aber sofort bemerkt werden, daß wir über Jahrhunderte keine Nachrichten *überliefert* bekommen haben. Es fragt sich, ob diese verloren gingen, ob nichts aufgeschrieben wurde bzw. nicht aufgezeichnet werden konnte, was beides unsicher und nicht sehr wahrscheinlich ist. Doch ist die Annahme, die Krankheit sei so lange Zeit verschwunden gewesen, wahrscheinlicher?

a) Antike und älteste Nachrichten

Vor allem erscheint es seltsam, daß in der so reichhaltigen Literatur des klassischen Altertums keine Hinweise auf diese Krankheit zu finden sind, als ob den Ärzten der alten Griechen und Römer dieses durch familiäre Häufung und Unheilbarkeit so eindrücklich charakterisierte Leiden nicht bekannt gewesen wäre. Ist die Hämophilie etwa in diesem Raum gar nicht vorgekommen? Es ist in der Tat auffallend, daß sie bei den Türken, Griechen, Italienern und Iberern nicht vorkommt, bei jenen Völkern also, die in der Neuzeit den geographischen Raum des klassischen Altertums bewohnen, «wenigstens liegen

aus Italien, Spanien, Portugal, Griechenland und der Türkei noch keine Mittheilungen vor» [30b]. Rothschild folgert aus der Tatsache des Nichtvorkommens der Hämophilie bei den Mittelmeervölkern, daß sie auch bei den alten Griechen und Römern nicht bekannt gewesen ist, wenn er in seiner Dissertation schreibt [54]:

«Da nun die Bewohner dieser Länder sicher zum Theil das Blut der alten Culturvölker in ihren Adern haben und andererseits die Hämophilie, wie alle erblichen Charaktere, die Neigung hat, durch Rückschlag wieder aufzutreten, so werden wir sicher nicht irren, wenn wir behaupten, daß unter den Griechen und Römern in jener Zeit, als bei ihnen wissenschaftliche Medizin betrieben wurde, haemophile Familien nicht vorkamen.»

Während langer Zeit galt als älteste Nachricht eine Stelle aus dem arabischen Schrifttum. Erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts kam eine viel ältere Quelle zum Vorschein. Für seine bereits erwähnte Doktorarbeit durchforschte Rothschild erstmals die jüdische Literatur nach Hinweisen auf diese Krankheit. Eigentlich lag das nahe, denn 1876 waren allein in Deutschland vier hämophile jüdische Familien mit zusammen 25 Blutern bekannt, und nach L. Grandidier [17a] war die Belastung der deutschen Juden mit Hämophilie achtmal größer als die der übrigen Bewohner Deutschlands. Rothschild fand im Talmud babli, niedergeschrieben in der zweiten Hälfte des 5. Jahrhunderts, einen Dispens von der rituellen Beschneidung[1]:

«Wenn ein Weib seinen ersten Knaben hat beschneiden lassen und er ist gestorben, einen zweiten und er ist gestorben, so soll sie den dritten nicht beschneiden lassen.»

Ein diesen Dispens begründender Zusatz:

«In Bezug auf die Beschneidung gibt es Familien, deren Blut leicht ist, und solche, deren Blut hart ist ...»

zeigt klar, daß man diese Todesfälle bei der Beschneidung nicht als Kunstfehler betrachtete, sondern vom gehäuften Auftreten bei bestimmten Familien wußte. Besondern Wert legt Rothschild auf den Anfang der zitierten Stelle: «Wenn ein Weib ... beschneiden läßt». Denn an sich sei es die Pflicht des Vaters, seinen Sohn beschneiden zu lassen. Weil hier aber ausdrücklich Weib stehe, sei diese Stelle in dem Sinne aufgefaßt worden[2], daß

«ein Knabe, dem zwei Brüder mütterlicherseits (wenn sie auch von verschiedenen Vätern stammen) bei der Beschneidung gestorben sind, nicht beschnitten werden darf. Dagegen dürfen die Söhne eines Mannes, dem zwei Kinder bei der Beschneidung gestorben sind, beschnitten werden, wenn sie nicht mit der Mutter der Verbluteten, sondern mit einem andern Weibe erzeugt worden sind.»

Daraus ist unschwer zu ersehen, daß den Juden nicht bloß die Vererbbarkeit der Krankheit bekannt war, sondern daß sie auch wußten um die Übertragung allein durch die Mutter auf die Söhne und nicht durch den Vater. Die Ver-

[1] Im Traktat Jebamoth der babylonischen Version, S. 46 b.

[2] Rothschild zitiert Maimonides (Rabenn Mosche Ben Maimon) 1135–1204, der aus einer angesehenen jüdischen Familie stammte und als einer der größten Gelehrten seiner Zeit galt.

erbungsregel der Hämophilie, die uns in der knappen Formulierung von Nasse[3] bekannt ist, steht also de facto schon im alten jüdischen Gesetzbuch.

Die schon angedeutete arabische Quelle geht auf die Jahrtausendwende zurück. 1519 erschien eine Übersetzung als «Liber theoretice nec non practice Alsahavarii» vom Augsburger Arzt Paul Ricius. Alsahavarius ist identisch mit Abulkasim, dem berühmtesten Chirurgen unter den arabischen Ärzten. Mit vollem Namen hieß er Abu Kasim Khalaf ben Abbas el Zahrawi, lebte von 936 bis 1014(?) in Zahra bei Cordoba. Die uns interessierende Stelle ist überschrieben «de passione fluxus sanguinis a quocunque locorum» [52] und erzählt folgende Begebenheit:

«In jener Gegend sah ich ein Gehöft, Alkiria genannt, und Männer, die mir erzählten, daß, wenn jemand von ihnen eine große Wunde erlitt, unaufhörlich Blut daraus floß, bis sie daran starben. Und darüber hinaus erzählten sie mir, daß, wenn man bei gewissen ihrer Knaben mit der Hand das Zahnfleisch gerieben hätte, das Blut aus ihnen zu fließen begann, bis sie starben. Bei einem andern aber, dem die Vene von einem Aderlaß geöffnet worden war, hörte das Blut nicht auf zu fließen, bis er starb. Und in der Regel geschah der Tod bei den meisten auf diese Art. So etwas habe ich nie und nirgends gesehen als im vorher genannten Gehöft, und ich fand bei keinem der alten Autoren einen gleichen Fall. Auch kenne ich die Ursache dieses Leidens nicht und was seine Heilung betrifft, scheint es mir, daß jener, dem dies zustieß, rasch den Ort ausbrennen sollte, bis das Blut gestillt ist. Aber ich habe das keineswegs erprobt und es bleibt für mich etwas Außergewöhnliches.»

Dann klafft eine große Lücke bis hinein ins späte Mittelalter. Von da an mehren sich die Berichte über diese seltsame und oft tödliche Krankheit. Ein paar sollen im folgenden Abschnitt aufgeführt werden; allerdings wird die Beobachtung des berühmten Basler Arztes Felix Platter aus dem Jahre 1559 erst im zweiten Teil dieses Kapitels zu lesen sein.

b) 16.–19. Jahrhundert

aa) Zweifelhafte Fälle

Die Behauptung von Immermann, wonach aus den Mittelmeerländern keine Mitteilungen über die Bluterkrankheit vorliegen, stimmt nicht absolut. Im dreißig Bücher umfassenden Werk des Alexander Benedictus[4], das anno 1539 in Basel (bei Henric Petri) herauskam unter dem Titel «Omnium a vertice ad calcem morborum signa, causae, indicationes et remediorum compositiones utendique rationes», findet sich eine Notiz über einen Vorfall in Venedig [3]:

«Als ein venezianischer Barbier lästige Haare in der Nase mit der Schere entfernen wollte, zerschnitt er unvorsichtigerweise ein kleines Gefäß, und es entstand eine so heftige Blutung, daß mehrere Ärzte kein blutstillendes Mittel dafür fanden, so daß jener daran elendiglich zugrunde ging.»

Ist die Beschreibung auch knapp und laienhaft, scheint es sich doch mit großer Wahrscheinlichkeit um einen Fall von Hämophilie gehandelt zu haben.

[3] S. nächstes Kapitel.

[4] Alessandro Benedetti (gest. 1525), Professor für Anatomie in Padua und vermutlich Gründer des anatomischen Theaters daselbst (1490).

Ein zweiter, späterer Bericht aus Italien stammt von Giuseppe Lanzoni (1665–1730), Professor an der Universität von Ferrara. In der Übersetzung liest man [36]:

«Tödliche Blutung aus Schröpfwunden. – Neulich bat ein 55jähriger Soldat aus unserer Besatzung von Ferrara, der schlecht aussah, an Verstopfung litt und von einem bösartigen Fieber erfaßt war, um ärztliche Hilfe. Nach einem Klystier wurden ihm acht Schröpfköpfe auf geritzte Hautstellen gesetzt. Durch sie floß nicht nur eine große Menge Blut aus, sondern es folgte auch eine sehr schlimme Blutung. Ja überhaupt floß das ganze, außergewöhnlich gelöste Blut innerhalb 24 Stunden durch die unscheinbaren Löcher aus, fern davon, daß unsere Kunst mit allen vergeblich angewandten Adstringentien ihm Hilfe bringen konnte. Und so starb er an der Verwundung.»

Wenn wir auch hier zwei Berichte aus Italien über wahrscheinliche Fälle von Hämophilie erwähnen konnten, so stehen diese zwei doch in keinem Verhältnis zu der Vielzahl der Meldungen aus England, Amerika, Deutschland und der Schweiz.

Der Augsburger Arzt Philipp Hoechstetter (gest. um 1635) verfaßte in den zwanziger Jahren des 17. Jahrhunderts die «Rariorum observationum medicinalium decades sex» [22]; daraus zitiert Rudolf Virchow (1821–1902) – der große Pathologe interessierte sich selber sehr für diese Krankheit, ohne jedoch einen wesentlichen Beitrag zu ihrer Klärung geben zu können – eine interessante Beobachtung Hoechstetters unter der Überschrift «Eine ältere, bisher unbekannte Beobachtung von Hämophilie» [66], weil damit die große Lücke zwischen Abulkasim und Fordyce (1784) um mehr als 150 Jahre kleiner wurde:

«Reichliches Nabelbluten bei einem Neugeborenen und seine Neigung zu Nasenbluten mit Bluterguß als Erwachsener. – Ein neugeborener Knabe blutete stark wegen des nicht kunstgerecht abgebundenen Nabels. Wie die Mutter den Verband wegnahm und ihr Kind (mit Blut) besudelt sah, erschrak sie sehr, fiel in Fieber und geistige Umnachtung und starb. Dem Knaben ging es nicht sonderlich schlecht. Mit zunehmendem Alter wurde er sehr anfällig für Nasenbluten. Im neunten Jahr wurde es so reichlich, daß die Umstehenden erschraken. Als man deswegen kalte Umschläge und blutstillende Mittel anwandte, hörte das Nasenbluten auf, aber der abgehende Stuhl war mit flüssigem und geronnenem Blut vermischt und es begannen bald hier, bald dort Sugillationen oder rote und später blaue Flecken unter der Haut durchzuschimmern, so im Gesicht, auf der Brust, am Rücken und an den Gelenken. Diese wurden schließlich gelb und verschwanden. Als in den folgenden Jahren eine ähnliche Blutung wie auch eine Sugillation auftraten, folgte eine Scabies. Trotzdem diese mit blutreinigenden und abführenden Mitteln behandelt wurde, dauerte die Blutung an. Daher nahm ich beim Elfjährigen trotz des jugendlichen Alters einen angemessenen Aderlaß vor.»

Virchow kommentiert: «Das Ergebnis des Aderlassens scheint ein durchaus günstiges gewesen zu sein; wenigstens wird sonst nichts weiter über den Fall berichtet.» Dieser therapeutische Erfolg sowie die ganze Geschichte lassen einige Zweifel aufkommen, ob es sich hier tatsächlich um eine echte Hämophilie gehandelt hat. Einiges spricht dafür, anderes dagegen; die Zweifel werden wohl immer bestehen bleiben.

Derartige Beobachtungen sind uns von Ärzten aus verschiedenen Ländern überliefert, doch ist es in den allermeisten Fällen sehr schwer, wenn nicht un-

möglich, rückblickend die Frage, ob Hämophilie oder nicht, zu beantworten; denn begreiflicherweise schildern diese Autoren nur den klinischen Aspekt, und auch diesen oft nur ungenau, was die folgenden Beispiele belegen mögen.

1687 berichtet Cornelius Stalpart van der Wiel (1620–1702), Arzt im Haag [64]:

«Ein gewisser, völlig dem Trunke ergebener N. G., der in einem höheren Range Militärdienst leistete, verlor im Jahre 1657 so viel Blut aus einem Stockzahn, daß er davon sehr geschwächt und in der Zeit nach diesem großen Blutverlust sehr blaß wurde, und wenig später starb, obwohl er noch jung war.»

Der berühmte Begründer der neueren Zahnheilkunde Pierre Fauchard (gest. 1761) publizierte 1728 einen Bluterfall unter der Überschrift [12]:

«Observation sur une dent, dont les racines étoient d'une grosseur énorme, et occasionnèrent après que cette dent fut ôtée, une hémorragie si violente, que le malade courut grand risque de perdre la vie.»

Am Schluß dieser Beobachtung, deren Überschrift genügend Auskunft gibt über den Inhalt, wird noch ein ähnlicher Fall erwähnt:

«... Quelque mois auparavant ce même Chirurgien dit avoir vû mourir dans l'Hôpital de Gênes un Domestique, qui avoit perdu tout son sang à l'occasion d'une semblable dent qu'un chirurgien lui avoit ôtée, sans que l'on pût venir à bout par aucune voie d'arrêter l'hémorragie que la perte de cette dent avoit causée.»

Solche Berichte könnten noch viele aufgeführt werden. Doch muß man zu allen ein deutliches Fragezeichen setzen, was die Diagnose Hämophilie betrifft.

bb) Sichere Fälle

Erst gegen Ende des 18. Jahrhunderts, im Jahre 1784, erscheint in London ein für die Geschichte der Hämophilie wesentlicher Beitrag. William Fordyce (1724–1794) berichtet in einer deutschen Übersetzung [16]:

«Von allerhand Blutflüssen. – Ein Paucker bekam, so oft er auch nur leicht, ja selbst durch einen Nadelstich verwundet wurde, ein so großes Bluten aus der Wunde, daß er dadurch oft in Lebensgefahr kam. Alle blutstillenden Mittel waren bey ihm vergeblich, und es hörte das Bluten jederzeit bloß von freyen Stücken wieder auf. Da derselbe einmahl eine nur leichte Wunde an der Wade empfing, so entstand davon eine so heftige Blutstürzung, daß das Blut in alle Zwischenräume der Muskeln eindrang. Ich stillte dieses entsetzliche Bluten endlich dadurch, daß ich die Wunde ganze neun Zoll lang erweiterte, welches mir Middleton, Hawkins, Cleghorn und andere Ärzte und Wundärzte des St. Georgen-Hospitals zu London anriethen.

Ein oft wiederholter Gebrauch der Auflösung des Bittersalzes trägt zum Stillen des Blutes mehr, als alle noch so sehr angepriesenen blutstillenden Mittel bey ...»

Mit dieser und den paar wenigen noch folgenden Beobachtungen treffen wir eine Auswahl von Beiträgen, die schon Karl Ferdinand Hermann Immermann (1838–1899)[5] als wesentlich und wichtig betrachtete, wenn er schreibt [30b]:

[5] Immermann stammte aus Magdeburg und war ab 1871 Professor und Direktor der medizinischen Klinik Basel.

«Sieht man indessen von diesen wenigen, älteren Nachrichten ab, so stellt sich im Übrigen heraus, daß die Kenntnis von der Existenz der Hämophilie, als einer besonderen Form der hämorrhagischen Erkrankungen, durchaus erst in der Neuzeit erworben ist, ja eigentlich erst in unserem Jahrhundert recht ihren Anfang nimmt. Allerdings berichtete bereits am Ende des vorigen Jahrhunderts (1784) der Engländer *Fordyce* über eine von ihm bei mehreren Mitgliedern eines und desselben Verwandtenkreises beobachtete, mithin wahrscheinlich erbliche, hämorrhagische Disposition, und beschrieben ferner bald darauf auch der Verfasser der medicinischen Ephemeriden (Chemnitz 1793), ferner *Rave* (1798) Bluterfamilien in Deutschland (Westphalen). – Nichtsdestoweniger blieb der Eindruck dieser Publikation noch einige Jahre hindurch sehr gering und wurde erst dann zu einem nachhaltigeren, nachdem von Amerika aus eine größere Reihe zusammenhängender Mittheilungen über den fraglichen Gegenstand publicirt und durch dieselbe der Antrieb zu bewußten Forschungen in dieser Richtung auch nach Europa hinüberverpflanzt war. Diese amerikanischen Arbeiten nehmen mit einem Aufsatz von *Otto* (1803) ihren Anfang, in welchem derselbe ... über eine seit 1720 in Nord-Amerika existierende, weitverzweigte Bluterfamilie (Smith-Sheppard), ferner noch über 3 anderweitige Hämophilenfamilien ausführlichen Bericht erstattet, und in welchem auch zum ersten Male das Wort «bleeder» (Bluter) zur kurzen Bezeichnung der mit der Anomalie Behafteten gebraucht ist ...»

In den «Medicinischen Ephemeriden» berichtet Georg Wilhelm Christoph Consbruch (1764–1837)[6] folgendes [8]:

«Und nun noch eine merkwürdige Geschichte: am 4ten November wurde ich über Land gerufen zu einem 11jährigen Knaben, der sich vor 2 Tagen leicht in den Daumen geschnitten hatte, und, ohne daß man durch alle möglichen Mittel im Stande war, das Blut zu hemmen, schon ehe ich zur Stelle kam, sich todt geblutet hatte. Ein Bruder dieses Knaben hatte sich vor mehreren Jahren ebenfalls an einer leichten Wunde todt geblutet, und mehrere Brüder der Mutter waren gleichfalls bey sehr geringen Wunden auf eben diese Art gestorben. Alle weiblichen Personen in dieser Familie sind, soviel ich weiß, von dieser traurigen Idiosyncrasie frey. Die Geschwister und Kinder der Mutter, sowie die Mutter selbst, haben eine sehr feine weiße Haut, stark durchscheinende Blutgefäße und rabenschwarzes Haar. Die Frauenzimmer menstruieren ordentlich und sind völlig gesund. Die Mannspersonen sind zu Nasenbluten geneigt, welches dann leicht übermäßig wird, und ihnen allemal Todesschrecken einjagt. In der That ein sonderbarer für die Physiologie und Pathologie sehr interessanter Umstand, den ich mir noch nicht recht deutlich erklären kann!»

Die Beobachtung von Alexander Rave ist erwähnenswert, weil der Autor selber von der Krankheit betroffen ist. Der Bericht stammt aus dem Jahre 1798 [49]:

«Rave, ein Arzt bei Münster in Westfalen, hatte drei Brüder, von denen der erste besonders stark befallen war. In jungen Jahren blutete er nach Verlust zweier Zähne beinahe zu Tode. Das gleiche Geschick widerfuhr ihm mit 16 Jahren, obwohl alle Heilmittel angewandt wurden. Eineinhalb Jahre später starb er an Hämoptoe. Rave selbst litt von seinem 5. bis zum 18. Lebensjahr an einer scorbutähnlichen Krankheit. Der unbedeutendste Schlag oder Fall rief ein Hämatom hervor. Dazu litt er an Schmerzen und Steifheit der Gelenke. Die zwei andern Brüder starben mit 9 bzw. 7 Jahren an Zahnblutungen. Die Schwestern waren von der Krankheit frei oder nur in sehr schwachem Maße ergriffen. Der Vater war gesund, die Mutter scorbutisch. Verwandtschaftliche Beziehungen sind nicht aufgezeichnet. Grandidier hält diesen Fall für eine Übergangsform zwischen Hämophilie und Scorbut.»

[6] Consbruch stammte aus Westfalen und wirkte als praktischer Arzt in Bielefeld. Er war königlicher Hofrat und Mitglied der Churfürstlich Mainzischen Akademie der Wissenschaften. Er verfaßte auch das «Taschenbuch für angehende practische Ärzte» (1801) und die «Allgemeine Encyclopädie für practische Ärzte und Wundärzte» (1803), zusammen mit J. Ch. Ebermaier.

Es ist dies nicht die einzige Stelle, wo die Bluterkrankheit in Zusammenhang gebracht wird mit dem Skorbut, ja sie wird von gewissen Autoren sogar mit ihm identifiziert. Die Differentialdiagnose muß demnach mit den damals verfügbaren Mitteln nicht einfach gewesen sein, denn sonst wäre dieser Fehlschluß einem Grandidier bestimmt nicht unterlaufen, der sich intensiv mit der Hämophilie beschäftigt hat und dem auch sehr viele Beobachtungen zur Verfügung standen. Bezeichnend dafür ist auch die Tatsache, daß Immermann seine lange Abhandlung über die Hämophilie im «Handbuch der allgemeinen Ernährungsstörungen» veröffentlichte, unmittelbar vor dem Kapitel über den Skorbut.

1803 erscheint der «epochemachende Aufsatz» des Amerikaners John Conrad Otto (1774–1844)[7], der alle hervorstechenden Merkmale der Krankheit sehr genau beschreibt, mit Ausnahme der verzögerten Blutgerinnung. Ottos Arbeit [45] war die erste einer ganzen Reihe amerikanischer Publikationen über die Hämophilie, machte sie auf der ganzen zivilisierten Welt bekannt und brachte sie als eigene Krankheit überall zur Anerkennung. Im folgenden die wesentlichen Punkte aus der Originalarbeit:

«An Account of an Hemorrhagic Disposition existing in certain Families. – About seventy or eighty years ago, a woman by the name of Smith, settled in the vicinity of Plymouth, New Hampshire, and transmitted the following idiosyncrasy to her descendants. It is one, she observed, to which her family is unfortunately subject, and had been the source not only of great solicitude, but frequently the cause of death. If the least scratch is made on the skin of some of them, as mortal a haemorrhagy will eventually ensue as if the largest wound is inflicted. The divided parts, in some instance, have had the appearance of uniting, and have shown a kind disposition to heal; and, in others, cicatrization has almost been perfect, when, generally about a week from the injury, an hemorrhagy takes place from the whole surface of the wound, and continues several days, and is then succeeded by effusions of serious fluid; the strength and spirits of the person become rapidly prostrate; the countenance assumes a pale and ghastly appearance; the pulse loses its force, and is increased in frequency; and death, from mere debility, then soon closes the scene. Dr. Rogers attended a lad, who had a slight cut on his foot, whose pulse 'was full and frequent' in the commencement of the complaint, and whose blood 'seemed to be in a high state of effervescence'. So assured are the members of this family of the terrible consequences of the least wound, that they will not suffer themselves to be bled on any consideration, having lost a relation by not being able to stop the discharge occasioned by this operation.»

Nach dieser recht genauen Beschreibung des Ablaufs der Blutung, wobei vor allem das für die Hämophiliediagnose so typische Merkmal ausdrückliche Erwähnung findet, nämlich daß eine Wunde am Anfang normale Heilungstendenz zeigt und erst nach einigen Tagen wieder neu zu bluten anfängt, kommt Otto auf die Therapie zu sprechen; er preist das auch in Europa bekannte

[7] J. C. Otto entstammte einer alten Ärztefamilie. Daß seine Mutter die Tochter des schweizerischen Immigranten Jean Conrad Schweighauser war, ist wohl unwichtig, doch in dieser Arbeit der Erwähnung wert. Nach Absolvierung des berühmten Princeton-College (New Jersey) wurde er der Lieblingsschüler von Benjamin Rush (1745–1813) und dessen Nachfolger als Arzt des Pennsylvania-Hospitals, wo er seine Vorlesung als berühmter Dozent vor einer großen Hörerschaft halten konnte.

Glaubersalz als das Mittel der Wahl, wiewohl er zugeben muß, daß noch niemand wisse, warum und durch welchen Wirkungsmechanismus:

«Various remedies have been employed to restrain the hemorrhagies; the bark, astringents used topically and internally, strong stytics, opiates and, in fact, all those means that experience has found serviceable, have been tried in vain. Physicians of acknowledged merit have been consulted, but have not been able to direct any thing of utility. Those families that are subject to certain complaints are occasionally relieved by medicines that are inefficacious when applied to others; and family receipts are often of greater advantage in restoring them, than all the drugs the materia medica offers for that purpose. A few years since the sulphate of soda was accidentally found to be completely curative of the hemorrhages I have described. An ordinary purging dose, administered two or three days in succession, generally stops them; and, by a more frequent repetition, is certain of producing this effect. The cases in which the most powerful, and apparently the most appropriate remedies have been used in vain, and those in which this mode of treatment has been attended with success, are so numerous, that no doubt can exist of the efficacy of this prescription. The persons who are subject to this hemorrhagic idiosyncrasy, speak of it with the greatest confidence. Deceptions may take place from accidental coincidence; but when a complaint has often occurred, and been almoust uniformly fatal without the administration of a certain medicine, and has constantly yielded when it has been given, scepticism should be silent with regard to its utility. Nor should our inability to account for the fact, upon the theory and principles we have adopted, be conceived a sufficient reason for disbelieving it. An attempt to explain the mode of operation of this valuable remedy might give birth to much speculation. As the affection has been attended with mortality, and there is generally a disposition to give relief as early as possible, experiments have not been made with the other neutral salts to learn their comparative effect; nor have medicines been tried, whose operation might be supposed to be similar ...»

Auch Otto und seinen amerikanischen Kollegen ist aufgefallen, daß nur männliche Familienmitglieder von der Krankheit betroffen sind, ist aber skeptisch genug, die Möglichkeit weiblicher Bluterfälle deswegen nicht auszuschließen, wie im folgenden Originalzitat zu lesen ist. Darin taucht zum ersten Mal der Name «bleeders» (Bluter) für die von der Krankheit Betroffenen auf:

«It is a surprising circumstance that the males only are subject to this strange affection, and that all of them are not liable to it. Some persons, who are curious, suppose they can distinguish the bleeders (for this is the name given to them) even in infancy; but as yet the characteristic marks are not ascertained sufficiently definite. Although the females are exempt, they are still capable of transmitting it to their male children, as is evidenced by its introduction, and other instances, an account of which I have received from the Hon. Judge Livermore, who was polite enough to communicate to me many particulars upon this subject. This fact is confirmed by Drs. Rogers and Porter, gentlemen of character residing in the Neighbourhood, to whom I am indebted for some information upon this curious disposition. When the cases shall become more numerous, it may perhaps be found that the female sex is not entirely exempt, but, as far as my knowledge extends, there has not been an instance of their being attacked ...»

Am Schluß führt Otto ein weiteres Beispiel an, das ihm Benjamin Rush (1745–1813), sein Lehrer und Vorgänger an der Klinik, mitgeteilt hat.

Schloessmann bestätigt in seiner großen Arbeit über die Hämophilie [56], daß der amerikanische Autor als erster die charakteristische hämophile Nachblutung genau beschrieben habe. Er zitiert die wichtige Stelle auf deutsch:

«In einigen Fällen hatten die Gewebsverletzungen schon den Anschein, als ob sie sich schließen und heilen wollten, in andern schien die Narbenbildung bereits annähernd voll-

endet, als plötzlich – meist etwa eine Woche nach der Verwundung – eine Blutung auf der ganzen Wundoberfläche sich entwickelte, die tagelang anhielt ... und zuweilen zum Tode führte.»

Nach Bekanntwerden der Arbeit Ottos mehren sich die Berichte über ähnliche Fälle sowohl von amerikanischen als auch von europäischen, besonders deutschen Ärzten. Von diesen auch nur einige wenige anzuführen, würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen (s. vor allem Bulloch und Fildes [7] und Schloessmann [56: p. 34]).

Einen Markstein in der Geschichte der Hämophilie setzt dann Christian Friedrich Nasse (1778–1851), mit dessen Beitrag dieses Kapitel abgeschlossen werden soll. Nasse muß sich schon einige Zeit vor dem Jahre 1820, als seine Arbeit «Von einer erblichen Neigung zu tödlichen Blutungen» [44b] erschien, mit dieser merkwürdigen Krankheit befaßt haben; denn bereits 1811 schreibt er in einer Publikation [44a] folgende Anmerkung:

«Nicht dieselbe Ursache haben wahrscheinlich die kaum zu stillenden, bey den geringsten Verletzungen, oder selbst ohne diese, eintretenden Blutungen, wozu die Anlage in gewissen Familien erblich ist, und wovon Otto, Rush und Consbruch erzählen. Der Grund dieser leicht entstehenden Hämorrhagien scheint allerdings auch im Blute zu liegen; nur nicht in einer krankhaften Venosität desselben. Die blutenden Personen solcher Familien sind, den Angaben jener Beobachter zufolge, nur die männlichen, nicht die weiblichen (venoseren), wenn gleich deren Söhne. Die eine solche Anlage besitzenden, zeichnen sich, nach Consbruch, durch ein dunkles, feuriges Auge, schwarzes Haar und einen starken Anstrich der sogenannten atrabilarischen Constitution aus; die Verblutung durch Verletzung ist bey ihnen Bedürfniß, und kann durch Nasenbluten vertreten werden; in einigen Fällen sah man, wie Otto erzählt, nach schon gebildeter Narbe, eine Woche nach der ersten Ergießung, das Blut aus dem ganzen Umfange der Wunde wieder hervorstürzen; Glaubersalz hilft, als Abführungsmittel angewendet u.s.w.; welches alles dafür spricht, daß die Ursache nicht in krankhafter Venosität liege. Der eine der vorhin angeführten Beobachter: Hr. Consbruch erzählte mir, das abfließende Blut sey jedesmal hellroth, dünn und wenig gerinnbar. Dieses mit den eben angeführten Umständen verglichen, scheint mir anzudeuten, die Flüssigkeit des Bluts, der mit jener Anlage zu Hämorrhagien begabten Personen, habe grade den entgegengesetzten Grund, wie die des Blutes der Blausüchtigen. Hier ist verminderte chemische Gerinnbarkeit des schwarzen Blutes aus vorherrschender Hydrogenität desselben; dort kommt dieselbe Erscheinung am hellrothen Blute vor, weil es zu sehr oxydirt, weil durch Überoxydation sein Faserstoff zu sehr verflüssigt ist. Das zu oxydirte Blut reizt dann die Gefäßenden, und ergießt sich in schwer zu stillenden Blutflüssen.»

Neun Jahre später, 1820, erscheint dann die bereits genannte Arbeit in «Horn's Archiv medicinischer Erfahrung». Durch sie wurde der Autor zu einem 'Klassiker' der Hämophilie. Wir haben hier nicht nur zum ersten Mal eine vollständige Übersicht des bis dahin bekannten Blutermaterials samt einer ausführlichen klinischen Darstellung der Krankheit, sondern, was die Arbeit berühmt gemacht hat, ist die Tatsache [s. 56: p. 9]

«... daß er (Nasse) bei der Besprechung der Erblichkeitsbeziehungen des Leidens *erstmalig* den Versuch macht, eine *Vererbungsregel* der Hämophilie aufzustellen. Interessanterweise geschieht das im Text in Form einer in Klammer gesetzten, gewissermaßen wenig bedeutungsvollen Nebenbemerkung. Dabei ist die *Nasse*sche Vererbungsregel von allen in dem verflossenen Jahrhundert aufgetauchten Vererbungstheorien diejenige, die dem wirklichen Erbgang der Hämophilie *am nächsten* gekommen ist!»

Die Vererbungsregel von Nasse, die erstmals in Kürze und Präzision zusammenfaßt, was in den betroffenen Familien seit jeher schon bekannt war und was von einigen älteren Autoren – erstmals vom Verfasser des Talmud babli – auch schon mehr oder weniger einsichtig und vollständig aufgezeichnet wurde, ist im Wortlaut im nächsten Kapitel zitiert, das von der Frage der Vererbung handelt.

2. Frühe Nachrichten aus der Schweiz

Der Verfasser dieser Arbeit hat sich bemüht, zu dieser Überschrift einen möglichst frühen Beitrag zu finden. Mit einer Beobachtung aus dem 16. Jahrhundert ist dies auch gelungen, stammt sie doch aus einer Zeit, wo außer der Schrift des Abulkasim noch nichts von einer Bluterkrankheit bekannt war. Es ist bloß schade, daß die kurze Beschreibung – wie andere aus früher Zeit – zu ungenau und zu wenig eingehend ist, als daß daraus mit einiger Sicherheit auf einen Hämophiliefall geschlossen werden könnte. Verfasser dieses Berichtes ist der berühmte Basler Arzt und Dozent Felix Platter (1536–1617), dessen Namen noch heute ein Basler Spital trägt. In seinen «Observationes medicae», welche in seinem Todesjahr in Basel herauskamen, steht folgende Beobachtung, die hier im lateinischen Original wiedergegeben sei [48]:

«Sanguinis fluxus post extractum dentem lethalis. – Ex defluxione, faber ferrarius quidam An. 1559 laborabat dentium dolore, atque simul capitis, et quia dens cavus erat caninus, eum sibi extrahi curavit, unde sanguis erumpens, compesci minime potuit, etsi omnia tentaretur remedia, cum saltu quodam exiliebat, subtilis, ruber et fervidus, unde arteriolam lesam existimabam. Nec desiit per triduum effluere, donec expiraret, quod an ob largum hunc fluorem factum sit, an cephalagiam, cum parum ante obitum deliraret, dubitabatur.»

In der Übersetzung:

«Tödliche Blutung nach Zahnextraktion. – Infolge eines Katarrhs litt ein Schmied im Jahre 1559 an Zahn- und gleichzeitig an Kopfschmerzen, und weil ein Eckzahn hohl war, ließ er ihn sich ausziehen. Darauf konnte das hervorquellende Blut überhaupt nicht mehr gestillt werden, obwohl man alle Mittel versuchte. Es strömte gewissermaßen mit einem Sprung heraus, fein, rot und ganz warm. Ich vermutete daher eine verletzte Arterie. Und es hörte während drei Tagen nicht auf auszufließen, bis er starb. Es bestehen Zweifel, ob es des langen Blutflusses oder der Kopfschmerzen wegen geschah, da er kurz vor dem Tode wahnsinnig wurde.»

Der chronologisch nächste Beitrag stammt zwar aus der Feder eines Deutschen, doch ist das in Briefform verfaßte Schreiben aus Bern datiert, wo der Verfasser eine Zeitlang lebte und wirkte: Guilhelmus Fabricius Hildanus[8]. Er war unbestritten der erste unter den deutschen Chirurgen des 17. Jahrhunderts

[8] Hieß eigentlich Wilhelm Fabri (1560–1634) und stammte aus Hilden bei Düsseldorf. Mit 16 Jahren wandte er sich der 'Wundarzneikunst' zu und erhielt seine Ausbildung unter anderem in Genf beim berühmten Chirurgen Jean Griffon. Er war tätig in Hilden, Köln, Lausanne, 9 Jahre als Stadtarzt in Payerne (1602–1611) und seit 1614 als Stadtarzt in Bern.

und begründete den Ruf der deutschen Chirurgie. Er war weit herum bekannt und wurde sehr oft zu Konsultationen beigezogen, nicht zuletzt wegen seiner Schriften, die zum Teil mehrere Auflagen und Übersetzungen erlebten.

Das uns hier interessierende Werk[9] wurde «durch Friedrich Greiffen, Med. Cand. aus dem Lateinischen in hoch Teutsche Sprach übersetzet» und 1652 unter dem Titel «Guilhelmi Fabricii von Hilden Längstbegehrte vollkommene Leib- und Wund-Artzney» veröffentlicht. Hier wird folgendes berichtet [11]:

«Von des Herrn Martini Rulander Seeliger Centurijs, wie auch vom blutigen Schweiß, der auß den Rothen Flecken geflossen, und gefährlichen Nasenschweißen.

Dem vortrefflichen hochgelehrten Herrn Georgio Spörlin hochberühmten Doctori der Artzney zu Basel / seinem sonderbahren Freund / welchem Guilhelmus Fabricius von Hilden seinen Gruß entbeut.

... Der Ehrwürdig und hochgelehrte Herr Jakobus Blaunerus, Diener am Wort Gottes in der Nachbarschafft hierumb / mein sonderbahrer Freund / ein Junger starcker Mann / ist viel Jahr lang mit dem Nasenschweißen unterworffen gewesen; Aber im Jahre 1626. Frühlingszeiten ist ein solches auffwallen und vergießen deß Blutes darzu gekommen / daß er sich hat müssen in die Stadt tragen lassen / da ich dann großen Fleiß anwenden müssen biß ich ihme den Fluß gestellt. Als er sich aber selbst beredet er seye einmal sicher / und seye alles widerrichtig / und deßwegen wider naher Hauß in einer Senfftin getragen worden / hat er wegen Bewegung des Leibs widerumb einen solchen Fluß mit Ungestümm bekommen / daß er nicht lang hernach seinen Geist unserm Herrn und Gott Sanfft und Seelig auffgegeben. Diesem Mann aber / welches wohl zu mercken / ist das Blut nicht nur zur Nasen mit Ungestümm heraußgefahren / sondern auch sonst hin und wider auß den Bihlern (= Gingiva) unter der Zungen / zwischen den Zähnen welches zusammengeronnen man mit Fingern mußte hervor ziehen ...

Gegeben zu Bern den 30. Octobris, Im Jahr 1627.»

Ob dem genialen Albrecht von Haller (1708–1777), der schon als 18jähriger zum Doktor der Medizin promoviert wurde und auf vielen Gebieten der Wissenschaft und des Geisteslebens Hervorragendes leistete, das Krankheitsbild der Hämophilie bekannt war, d. h. ob er sie von anderen 'Blutflüssen' unterschied, ist ungewiß. Doch gibt es in seinem großen Werk «Elementa physiologiae corporis humani» (Lausanne 1757) eine bemerkenswerte Stelle, die Sommerlad aufgefunden und mitgeteilt hat. Nach dieser Darstellung könnte es sich dabei um hämophile Verhältnisse handeln. Wir zitieren die betreffende Stelle aus Schloessmann [56: p. 7]:

«Folgende Tatsache wird einst viel Aufsehen erregen, wenn man erklärt, daß sogar aus den kleinsten Abzweigungen der Arterien, aus denen man keineswegs eine große Ausscheidung von Blut erwartet, gleichmäßig Blut bis zum Tode ausfließt ... Aus diesen bis dahin noch engen und beim erwachsenen Menschen kaum sichtbaren Gefäßen floß das Blut bis zum Tode unmittelbar nach dem Herausziehen eines Backenzahnes, und knapp am Tode vorbei kamen andere, an der selben Gefäßverletzung Erkrankte, unter denen der berühmte Achilles Gasserus, ein bekannter Arzt ... war; er verlor nämlich nach einer Zahnextraktion soviel Blut, daß er die natürliche Backenfarbe niemals wieder erlangte ... Aber in der Nase wird nicht einmal durch einen ansehnlichen Riß eine Arterie geöffnet, und an der Wunde

[9] Lateinischer Titel: «Opera quae extant omnia, partim ante hac excusa, partim nunc recens in lucem edita». Frankfurt am Main 1629.

bildet sich lediglich ein Blutgerinnsel. Und doch ist es ganz bekannt, daß 7–40 Pfund Blut ausgeflossen sind und daß schließlich der Tod bei einer solchen Blutung eintrat ...

Man hat auch aus anderen allerkleinsten Gefaßen, wie z. B. aus dem Nasenflügel, der Tränendrüse, dem Zahnfleisch, dem Zungenrand, aus einer Blase an der Hand, aus einer kleinen Blutegelschröpfwunde heftige Blutungen gesehen, teils mit tödlichem, teils mit gutartigem Ausgang.»

Einmal mehr die typische Blutung nach Zahnextraktion, die einfach nicht stehen will und bis zum Verblutungstode führen kann. Daß dies selbst einem berühmten Arzt passiert sein soll, verleiht der Nachricht zusätzliches Gewicht.

Im Jahre 1767 erscheint in den «Acta Helvetica» [4] die Beobachtung von einem gewissen C. E. Berdot. In der Übersetzung aus dem Lateinischen heißt es da:

«Ein Jäger in den Vierzigern erleidet seit mehreren Jahren ohne gegebenen Anlaß meist jeden Frühling eine Blutung an der Unterlippe gegen den linken Mundwinkel zu. Und er läßt mindestens 15 Unzen Blut in langsamem, ruhigem Lauf ausfließen. Kurze Zeit, nachdem der Fluß stillsteht, wächst ein kleines Geschwülstchen auf der Lippe, in dessen Mitte ein kleines Loch erscheint, das Blut ausströmen läßt. Aber beides verschwindet nach der Blutung.»

Hier ist die Periodizität oder Abhängigkeit der Blutung von der Jahreszeit erwähnt, wie sie viele andere und ältere Autoren festgestellt haben wollen. Zudem läßt sich in dieser kurzen Schilderung leicht auch etwas für die Hämophilie ganz Typisches herauslesen: die Nachblutung.

Die erste eingehende Beschreibung der Krankheit aus der Schweiz stammt merkwürdigerweise von einem Landarzt namens Kaspar Richard (1771–1842) in Wädenswil. Er teilte die Beobachtung seinen Kollegen mit anläßlich der Jahresversammlung der Ärzte des Kantons Zürich, welche am 6. Juni 1831 in Männedorf stattfand [51]:

«Beobachtung einer beynahe tödtlichen Blutung in Folge von Blutegelstichen bey Behandlung einer Exostosis im Jahre 1830, von Med. Pract. Richard in Wädenschweil.

Fr. A. von L., 32 Jahre alt, von phlegmatisch-melancholischem Temperamente und äußerst scrophulösem Habitus, leidet seit seiner frühen Jugend an chronischen Rheumatismen. Er hat schwarze Haare und dunkelbraune Augen, eine feine Haut mit stark durchscheinenden Adern und ein aufgedunsenes, blasses Äußeres ... Übrigens leidet der Kranke häufig an heftigem Nasenbluten, und an seinem Leibe zeigen sich oft blaue Flecken von unregelmäßiger Form, welche an verschiedenen Theilen, besonders an den Armen, Schenkeln und der Brust hervortreten, und von denen die kleinsten die Größe einer Hand hatten. Bey dem Entstehen waren diese Flecken mehr hellblau, dann dunkler und vor ihrem Verschwinden schmutziggelb. Nach Zahnoperationen litt er zwey Mahle an Blutungen, welche sein Leben bedrohten ...

Im Jahre 1815 bekam er durch ein Pferd einen Schlag auf das rechte Knie, wodurch die weichen Theile um das Kniegelenk herum sehr anschwollen, und der Kranke heftige Schmerzen bekam. Erst nach 8 Monaten gelangte der Kranke wieder zum Gebrauche seines Gliedes; immer aber wurde das Gelenk bey feuchter Witterung mehr oder weniger steif, und die Schmerzen stellten sich dann in solchem Grade ein, daß er die Krücken gebrauchen mußte.

Als im Jahre 1818 die Geschwulst sich wieder von Neuem gebildet hatte, wandte Dr. Mayor in Lausanne mit Erfolg das Glüheisen an. Im Jahre 1823 kehrte indessen das Übel zurück, wurde aber durch geeignete Mittel wieder gemindert.

28 Jahre alt, verheirathete sich der Kranke in W. Zwey in dieser Ehe erzeugte Mädchen sind häufigem und heftigem Nasenbluten unterworfen ... Im Ehestande bemerkte der

Kranke die erwähnten blauen Flecken nicht mehr so häufig, dagegen ein öfteres Bluten aus dem Zahnfleische.

Mit Ende August 1830 wurden nach einer Verkältung die rheumatischen Schmerzen wieder heftiger als je, die Kniegeschwulst, welche nie ganz verschwunden war, nahm wieder bedeutend zu ...

Den 13ten Dec. 1830 wurde der Verf. zum ersten Mahl zum Kranken gerufen. Die Untersuchung zeigte eine bedeutende Geschwulst, welche den ganzen Umfang des Kniees einnahm, das Gelenk war steif und die Geschwulst hart anzufühlen. Auf der Oberfläche zeigte sich eine eigenthümliche Wärme, der Schmerz war heftig, tiefsitzend, die Haut gespannt, ohne entzündet zu seyn. Der Verf. glaubt die vorhandenen Erscheinungen und das Vorhergehende berücksichtigend, eine Exostosis vor sich zu haben.

Als erstes Indicat zum Heilplane wurden, obschon die Geschwulst schon bedeutende Fortschritte gemacht, doch um sie wo möglich zu beschränken, Blutegel angesetzt. Die Nachblutung war bedeutend und wurde absichtlich einige Stunden unterhalten, und nachher ein Verband mit den gewöhnlichen trocknen Stypticis angelegt. Allein die Blutung dauerte die ganze Nacht durch fort. Am folgenden Morgen wurden die Wunden mit Aq. vulneraria Thed. ausgewaschen, mit styptischen Pulvern bedeckt, und mittelst Longetten und Zirkelbinde die blutenden Stellen komprimirt. Schon Nachmittags zeigte sich wieder eine Blutung, welche bis auf den Abend einen bedeutenden Grad erreichte. Da weder auf die Anwendung eines Compressionsverbandes noch auf diejenige der kalten Umschläge während der folgenden Nacht die Blutung gestillt werden konnte, so wurde am dritten Morgen, dem eigenen Verlangen des Kranken zufolge, die Cauterisation auf den Bißstellen verrichtet. Allein auch diese blieb ohne Erfolg, indem die Brandschorfe bald wieder abgestoßen wurden. Das Blut war dunkelroth, wurde im Verlaufe der Blutung wie Fleischwasser, und hatte einen auffallend widerlichen Geruch. Nebst den äußerlichen komprimirenden und styptischen Mitteln wurden auch innerliche adstringentia angewandt, allein alles umsonst. Am Morgen des fünften Tages wurden, da ein paralytischer Zustand der Gefäße vorhanden zu seyn schien, aromatische Umschläge gemacht, wobey, so wie bereits früher, ruhige, horizontale Lage empfohlen wurde. Auch mit Tischlerleim getränktes Spinngewebe vermochte die Blutung nicht zu stillen. Am Morgen des sechsten Tages war der Zustand wie an den vorigen. Der Kranke gähnte nun beständig, versank in lange dauernde Ohnmachten, und seine Todtenblässe zeugte von dem äußersten Grade der Entkräftigung. Bey einer Konsultation, welche nun stattfand, wurden äußerlich theils styptische Mittel, theils das Auflegen einer mit Schnee und Salmiak gefüllten Schweinsblase und innerlich ein Decoct. chinae mit Elix. acid. Hall. und Pulver aus Ferrum sulfur. (gr. j. pro Dosi) mit Pulv. Cort. Cinnamomi verordnet. Von diesen Pulvern nahm der Kranke nur zwey, sie mußten wegen dadurch hervorgebrachter Übelkeit bey Seite gesetzt werden. Von der kalten Mischung äußerte der Kranke, daß sie ihm eine furchtbare innere Empfindung verursache. Da in zwey Tagen keine Blutung mehr eintrat, so wurde am Abend des neunten Tages der Verband abgenommen, wobey sich zeigte, daß von den neun Bißstellen sich sieben gänzlich geschlossen hatten. Bei den zwey noch immer blutenden Wunden nahm man deutliche Pulsation wahr, und da man das herleitende Gefäß der einen Wunde leicht fand, so wurde die Blutung durch Compression behoben. Die neunte Wunde wurde mit rauchender Schwefelsäure bedupft, wonach sich auch diese schloß. Die Schwäche des Kranken war so groß, daß eine Ohnmacht der andern folgte, und in den nur kurzen Zwischenräumen verweigerte er jede Arzney. Die folgende Nacht war er sehr ruhig, fing aber wieder an, Arzneyen zu nehmen, gegen Morgen schlief er ruhig. Beym Erwachen zeigte sich der fast todte Blick wieder merklich erheitert. Leichte, nahrhafte Speisen und kräftiger Wein trugen zu seiner Erholung wesentlich bei. Die cauterisirten Stellen gingen in starke Eiterung über, heilten dann aber bald.

Das Volumen der Exostose hat sich bedeutend vermindert, und das Kniegelenk ist wieder viel beweglicher geworden.»

Diese Krankengeschichte zeigt recht eindrücklich, wie machtlos der Arzt zu jener Zeit der Bluterkrankheit gegenüberstand. Alle möglichen Mittel hat

man angewandt, selbst den Tischlerleim, doch keines half. Am Ende stand oft die Blutung von selbst.

Der Bericht erinnert an zwei Stellen aus dem ersten Teil dieses Kapitels. Aus Ferrara ist uns der Verblutungstod eines Besatzungssoldaten bekannt, den man auch geschröpft hat wie den Patienten von Richard. Auffallender als dies ist jedoch der Vergleich mit dem Bericht von Consbruch (1793), wo das Äußere der mit dem Leiden Behafteten mit den genau gleichen Worten charakterisiert wird: «... haben eine sehr feine weiße Haut, stark durchscheinende Blutgefäße und rabenschwarzes Haar.» Ob Richard die Beobachtung von Consbruch bekannt war?

Was hier als Exostosis gedeutet wurde, war aller Wahrscheinlichkeit nach ein Bluterguß ins Kniegelenk. Dies wäre ein gewichtiges Indiz für die Diagnose Hämophilie, ist sie doch die einzige hämorrhagische Diathese, welche typischerweise, wenn auch nicht obligat, Gelenkblutungen macht, zumindest in ihren schweren Formen[10].

Eindeutig klar kann die Diagnose Hämophilie im nächsten Fall gestellt werden, handelt es sich doch hier um die erste Beschreibung eines Bluters von Tenna; zudem ist dieser Bericht in verschiedenen Punkten besonders beachtenswert. Sein Verfasser ist der Churer Arzt Friedrich Thormann[11], der seine Beobachtung zuerst im Mai 1836 an der Versammlung der «medizinisch-chirurgischen Gesellschaft des Cantons Zürich» in Form eines sogenannten schriftlichen Vortrages bekanntgab. Die Publikation erfolgte 1837 [63a]:

«Beobachtungen aus dem Gebiet der Chirurgie; von Dr. F. Thormann, pract. Arzte in Chur, Cantons Graubündten.

a. Haematocele bei einem Jüngling aus einer Bluterfamilie.

Christian *Buchle* aus Tenna[12], 23 Jahre alt, Landmann, von anscheinend gesundem und kräftigem Körper, bekam im Januar 1829 Nachts bei ruhiger Lage im Bette, plötzlich eine sehr beträchtliche Anschwellung des scrotums. Am folgenden Tage von mir untersucht, zeigte dasselbe die Größe eines Mannskopfes, dunkelblaue Farbe, sehr große Spannung, etwas höhere Temperatur als die übrige Hautoberfläche und deutliche Fluctuation. Die Geschwulst war trichterförmig, die Basis nach unten, die Spitze gegen den Leistenring, wo sie wie abgeschnitten aufhörte; sie verkleinerte sich weder durch Druck noch Rückenlage und vergrößerte sich nicht bei senkrechter Stellung des Patienten. Dagegen verursachte sie in letzterer ein schmerzhaftes, im Grunde der Geschwulst anfangendes und bis in die Lendengegend sich erstreckendes Gefühl von Zerren. Urin- und Darmausleerung waren ungestört, der Urin röthlich, der Puls etwas gereizt und beschleunigt, die Gesichtsfarbe erdfahl. Die Geschwulst für einen sogenannten Blutbruch haltend, schien das Blut nicht nur im Zellgewebe des Hodensackes, sondern auch in der gemeinschaftlichen Scheidenhaut des Samenstranges und Hodens sich ergossen zu haben. Als äußere Ursache derselben wußte B. nichts anzugeben, als daß er drei Tage zuvor von einer Kuh mit dem Fuße in die rechte Leisten-

[10] Vgl. S. 54ff.

[11] Thormann war praktischer Arzt von 1827–1853, zuerst in Gruob, später in Chur, wo er 1843 zum Suppleanten und 1852 zum ordentlichen Mitglied des Bündner Sanitätsrates gewählt wurde.

[12] Dieser Bluter konnte von J. K. Moor-Jankowski in den Tennaer Stammbaum eingereiht werden (s. im Kapitel über die Vererbung, S. 47ff.).

gegend geschlagen wurde, jedoch so leicht, daß er bis jetzt nicht die geringsten Schmerzen verspürte. Da mir das Entstehen der Hämatocele von so geringfügiger Ursache fast unerklärbar schien, forschte ich den nähern und entferntern Ursachen derselben tiefer nach, und nach langem Hin- und Herfragen ergab sich endlich, daß B. wie alle Mannspersonen der Verwandtschaft große Neigung zu starken Blutflüssen besaß, indem bei diesen nach den kleinsten Verletzungen, z. B. nach Ritzen mit einer Nadel, gewöhnlich am 3. Tag nachher, selbst in Fällen wo diese schon wieder geheilt waren, sich an der verletzt gewesenen Stelle ein blaues Bläschen zeigte, welches bald zerplatzend kürzer oder länger hinfort Blut ergoß, sodaß sich die Betreffenden beinahe verbluteten. Suchte man durch örtliche Mittel das Blut zu stillen, so entstunden sogleich Herzklopfen und Engseyn, die immer heftiger wurden bis zur Widerkehr der örtlichen Blutungen. Gewöhnlich hörten sie endlich von selbst auf, sobald eine bedeutende Menge des Blutes verloren gegangen war, stets folgte außerordentliche Schwäche und bereits bluteten sich einige Männer aus dieser Familie zu Tode. Das ausfließende Blut ist stets dünnflüssig und schwarz. Merkwürdig ist die Fortpflanzung dieser Disposition zu starken Blutungen (idiosyncrasia haemorrhagica) auf die nachkommenden männlichen Verwandtschaftsglieder, indem die weiblichen Individuen der Verwandtschaft diese Idiosyncrasie nicht besitzen, sondern auf die Söhne übertragen und der Vater somit dieselbe durch die Tochter seinem männlichen Enkel mittheilt.

Da der Blutbruch auch am dritten Tag nach der Contusion, als an demjenigen wo nach ähnlichen äußern Verletzungen so heftige Blutungen einzutreten pflegten, entstanden war, so schien derselbe mit der erwähnten Idiosyncrasie ebenfalls in Verbindung zu stehen, weßhalb auch ein von dem gewöhnlichen bedeutend abweichendes Heilverfahren eingeschlagen wurde. Dieses bestund in ruhiger horizontaler Bettlage, kühlender leichter Nahrung, örtlichen kalten Fomentationen aus Decokten adstringirend-aromatischer Kräuter und dem innerlichen Gebrauch des Glaubersalzes bis zu etlichen sedes des Tages. Letzteres Mittel leistete mir später, wo ich öfter ähnliche Fälle in dieser Familie zu behandeln hatte, stets treffliche Dienste. Da die Geschwulst nach sieben Tagen um die Halfte abgenommen hatte, B. aber nicht länger im Bett bleiben wollte, wurde empl. mercurial., hyosc. und cicutae[13] um das scrotum gelegt, und dieses durch ein suspensorium unterstützt. Hiernach entstand jedoch heftiger Schmerz, weßwegen Abnahme des Pflasters, Bettlage, kalte Umschläge von Bleiwasser über den Hodensack und innerlich schwefelsaures natrum. In wenigen Tagen hatte die Geschwulst bedeutend abgenommen, das scrotum war ganz schlaff und deutlich konnte nun die noch vorhandene Ausdehnung der Scheidenhaut des Hodens wahrgenommen werden. Zur Steigerung der Resorptionsthatigkeit ward täglich drei Mal ein Theelöffel voll eines Liniments aus einer Unze ol. hyosc. coct. mit Opiumtinctur, Camphor, flüssigem Ätzammonial und aethiops miner. je zu zwei Drachmen, in das scrotum eingerieben, worauf in den nächstfolgenden Wochen die Geschwulst gänzlich verschwand.

Im Herbste 1832, drei Jahre nach der haematocele, zog sich B. eine kleine Verletzung in der Nähe des Kniegelenks zu, aus welcher nach etlichen Tagen, als B. zufällig vom Hause entfernt war, eine so heftige Blutung eintrat, daß sie ihm, bevor ich noch zu ihm gelangen konnte, schon das Leben geraubt hatte.

Gegenwärtig befinden sich noch etliche Männer aus dieser Verwandtschaft, welche große Neigung zu Blutungen besitzen, am Leben.»

Der Vortrag wurde in den folgenden Jahren auch in andere medizinische Zeitschriften aufgenommen, zum Teil mit kleinen Umstellungen oder genaueren Formulierungen[14].

Thormann's Bericht verdient es, daß auf einige Punkte besonders aufmerksam gemacht wird: Zum ersten Mal taucht in der Literatur ein Bluter aus dem

[13] Das sogenannte «zertheilende Pflaster».

[14] So auch 1838 in Schmidts Jahrbüchern der gesamthen Medicin, wohl weil Schmidt Ehrenmitglied der medicinisch-chirurgischen Gesellschaft des Kantons Zürich war.

Stamm von Tenna auf, dessen sechster Generation er angehört. Eigentlich recht spät erscheint dieser erste Bericht. Doch darf man nicht vergessen, daß es sich hier um die erste schriftlich festgehaltene und publizierte Beobachtung handelt. Die Krankheit war den betroffenen Familien bestimmt schon lange bekannt, was ja auch aus dem Bericht hervorgeht: Angehörige erzählen dem Arzt, wie es sich mit diesem Übel verhält; auch die Art der Vererbung ist ihnen bekannt.

Die Angabe, der Urin sei «röthlich» gewesen, macht uns etwas skeptisch (obwohl auch hämophile Nierenblutungen vorkommen können). In einer der späteren Veröffentlichungen beschreibt dann Thormann den Urin «als von natürlicher Farbe und Beschaffenheit» [63b]. – Offenbar hat er sich weiter für die seltsame Krankheit interessiert, auf Kritiker gehört und andere Beiträge gelesen. Dies beweist allein schon das Auftreten der Worte 'Hämophilie' und 'Hämophiler' in der gleichen Publikation [63b]. Der Vererbungsmodus der Bluter von Tenna, wie er heute noch als für diesen Stamm typisch anerkannt wird, ist genau angegeben: Nur männliche Familienangehörige erkranken, aber die Blutungsneigung wird vom Vater durch die Tochter, die selber nicht blutet, auf seinen männlichen Enkel vererbt.

Der kurze Nebensatz «... wo ich öfter ähnliche Fälle in dieser Familie zu behandeln hatte», zeigt, daß dem Autor, einem in Chur praktizierenden Arzt, mehrere Fälle bereits bekannt waren, als er sich entschloß, über seine Beobachtung aus dem Jahre 1829 sieben Jahre später vor einem Ärztekollegium zu referieren.

Schließlich ist zu erwähnen, daß das von J. C. Otto als Mittel der Wahl gepriesene Glaubersalz F. Thormann auch bekannt ist und auch ihm in der schwierigen Therapie «stets treffliche Dienste» leistet, doch verläßt er sich nicht allein darauf.

1838 erscheint in einer französischen Zeitschrift ein Beitrag des Neuenburger Arztes Georges Dubois[15], der während eines Studienaufenthaltes in Deutschland von dieser eigenartigen Krankheit gehört hat, möglicherweise von Schoenlein selber (cf. p. 10). Der Originaltext lautet [9]:

«Observation remarquable d'hémorraphilie (disposition héréditaire aux hémorrhagies); suivie de réflexions; par M. le docteur Du Bois, de Neuchâtel (Suisse).

Pendant le cours de mes études en Allemagne, j'avais entendu parler d'une maladie singulière, qui existe dans la partie occidentale de ce pays, et surtout dans les provinces rhénanes.

Cette maladie consiste en une fluidité du sang et un affaiblissement des vaisseaux capillaires tels que la moindre contusion, la moindre pression, produit chez ces malades une ecchymose; que la plus petite piqûre ou blessure peut donner lieu à une hémorrhagie considérable et souvent mortelle; qu'enfin, la plupart d'entre eux meurent de bonne heure à la suite d'hémorrhagies spontanées ou provoquées par des blessures peu importantes en apparence.

[15] Auguste Ferdinand Georges Dubois (1812–1866) ist eine bekannte Persönlichkeit in der Geschichte Neuenburgs, war er doch Abgeordneter des Parlaments und 1848–1849 Staatsrat und Chef des Militärdepartements.

Cette maladie est éminemment héréditaire, n'attaque que les personnes du sexe masculin; les femmes n'y sont point sujettes, mais communiquent la maladie à leurs enfans mâles. Il existe des familles dans lesquelles elle se perpétue depuis bien des générations, et chez lesquelles il est rare qu'un garçon arrive à l'âge de puberté. En Allemagne, on a donné le nom de Bluter à ces malheureux. Voici un exemple remarquable de cette affection.

Obs. Une femme, native de Nassau (Allemagne), épousa dans son pays un jardinier neuchâtelois, qui l'emmena dans le sien, et s'établit à Auvernier, village situé sur le bord du lac à une lieue de Neuchâtel.

Cette femme est d'une constitution robuste, n'a jamais fait de graves maladies, et n'a jamais eu de pertes sanguines. Elle prétend que sa nombreuse famille est tout-à-fait saine et n'eut jamais de Bluter dans son sein. – Il est probable qu'elle se trompe ou qu'elle déguise la vérité. – Son mari est également d'une santé robuste et d'une famille saine.

De ce mariage naquirent six enfans, cinq garçons et une fille; cette dernière n'a jamais présenté aucun symptôme de la maladie qui a enlevés ses frères; elle mourut de convulsions à l'âge de trois ans. Des cinq garçons, l'un est mort de convulsions le jour même de sa naissance; trois autres ont déjà succombé à leur terrible maladie de famille, et le quatrième, maintenant âgé de sept ans, ne tardera probablement pas à les suivre. Je ferai d'abord l'histoire générale de la maladie chez les quatre enfans, puis, je noterai ce que j'ai observé sur le survivant.

Tous ces enfans sont nés à terme et sans accident; tous ont été allaités par leur mère; quinze jours à un mois après leur naissance parurent chez tous, soit spontanément, soit par suite d'une légère pression, des tâches noires qui disparaissent ensuite lentement en prenant des teintes jaunâtres. – Plus tard, déjà vers la fin de la première année, mais surtout après la troisième, ils commençèrent à avoir des saignements de nez très abondants, la moindre piqûre les faisait saigner jusqu'à syncope, la pression avec le doigt faisait paraitre une tâche livide, un peu de toux faisait vomir du sang et un peu de diarrhée amenait des selles de caillots sanguins. – Le quatrième garçon se mordit la langue en jouant; il fut impossible d'arrêter l'hémorrhagie, et il mourut au bout de quelques jours.

En même temps que ces flux de sang se montrait aussi une tuméfaction douloureuse des articulations tibio-tarsiennes du genou ou du coude.

Cette espèce d'arthritis se manifeste par un gonflement et une douleur presque subits de l'articulation; ces symptômes vont en augmentant pendant environ vingt-quatre heures, accompagnées d'une réaction fébrile. – Alors apparaissent de larges ecchymoses noirâtres sur l'articulation, et la tuméfaction ainsi que la douleur diminuent lentement jusqu'à ce qu'elles disparaissent complètement au bout de quinze jours ou trois semaines. – Les enfans ne sont ordinairement retenus au lit que pendant cinq ou six jours par l'impossibilité de marcher.

Tous ont eu cette inflammation aux articulations tibio-tarsiennes; l'aîné l'a eue de plus à un genou et à un coude, celui qui survit l'a eue à l'âge de dix mois à un genou, et d'une manière plus grave que d'ordinaire; un médecin fit alors appliquer deux sangsues, qui manquèrent faire périr le petit malade, car ce ne fut qu'au bout de trois jours, et seulement au moyen de la suture enchevillée, qu'on parvint à arrêter le sang.

Ces inflammations d'articulations, causées probablement par un épanchement sanguin dans l'intérieur et autour de la capsule articulaire, se sont renouvelées de temps en temps sans qu'on pût assigner à leur retour une cause bien certaine.

Les quatre garçons morts étaient, ainsi que le survivant, blonds, avaient des yeux bleus ou bruns clairs et une peau extrêmement fine et blanche. – Jusqu'au moment où ils ont commencé à éprouver des hémorrhagies, ils étaient très bien nourris, hauts en couleur, vifs et turbulents, mais plus tard ils devinrent pâles, maigres, mous et sans énergie.

Les trois premiers n'ont jamais eu de maladies d'enfance, telles que la scarlatine, la rougeole, la teigne, etc., quoique ces maladies eussent régné à plusieurs reprises dans le village qu'ils habitaient. – Le survivant a eu seul une éruption de varicelles qu'il a bien supportée. – La dentition a été chez tous normale et très précoce. Tous ont toujours eu des gencives parfaitement saines, et jamais d'ulcérations ni dans la bouche ni sur la peau.

Leur intelligence était celle d'enfans de leur âge, et ils se distinguaient à l'école.

Leurs fonctions digestives n'ont rien présenté d'insolite, si ce n'est une disposition à la diarrhée, qui dégénérait facilement en hémorrhagie.

Leur urine était généralement très claire et limpide. Ils ont une grande disposition à transpirer; un peu de mouvement ou le séjour au lit les couvrait de sueur. Des trois garçons qui ont succombé à la maladie en question, l'aîné est mort à l'âge de douze ans de saignemens de nez; le second, à l'âge de huit ans, rendant du sang par toutes les muqueuses, et le troisième enfin à l'âge de vingt mois d'hémorrhagie par une légère morsure à la langue.

Le sang fourni par les hémorrhagies est très liquide, de couleur ordinaire, et se coagule comme d'autre sang. – Je n'ai pas encore pu en obtenir pour en faire faire l'analyse. Le dernier enfant qui soit en vie est aussi sujet à la même maladie que ses frères; il a eu de fréquentes inflammations des articulations tibio-tarsiennes et une fois de genou; il a toujours soit ici soit là quelque large ecchymose noirâtre; il y a quinze jours, il eut de la colique et de dévoiement, et son ventre fut presque entièrement couvert d'ecchymoses. Il a de fréquens saignemens de nez, qu'on a la plus grand peine à arrêter. Voici enfin que j'observai.

Il est âgé de sept ans, de taille ordinaire, délicat, très maigre, blond à yeux brun clair, figure jolie et très intélligente, peau d'une blancheur extrême, presque transparente, et cependant ne laissant paraitre aucune veine; aux mains et aux poignets même celles-ci sont très petites et peu visibles; le visage est très pâle, mais le nez rouge clair, ce qui existait aussi chez ses frères. Le pouls ne présente que huit ou dix pulsations de plus que chez un autre enfant du même âge; la respiration est normale; les dents et les gencives sont parfaitement saines et fermes; l'extrémité des doigts ne présente rien d'insolite. A l'auscultation de la poitrine, on entend partout un bruit respiratoire puéril fort et net. A la percussion le cœur semble être d'un volume un peu considérable, et les battements en sont aussi très forts et secs, circonstance que la mère avait observée elle-même chez tous ses enfans. Les bruits du cœur sont tout-à-fait naturels et sans aucun accompagnement insolite. Je remarquerai que ces enfans ne sont jamais plaints de palpitations ni d'oppression.

La percussion et le palpement de l'abdomen n'indiquent absolument aucune tuméfaction du foie ou de la rate. Autour du nombril, il y a une large ecchymose noirâtre, et à l'aine droite encore une autre, qui se prolonge jusqu'au scrotum, qui est lui-même légèrement tuméfié, douloureux et contient évidemment un petit caillot sanguin dans son tissu cellulaire.

Les articulations tibio-tarsiennes sont encore un peu tuméfiées (l'enfant a eu un accès d'arthritis il y a quinze jours) et sensibles à la pression. Autour de l'articulation jusque sur le dos du pied, on voit des ecchymoses noirâtres et d'autres plus anciennes d'une teinte jaunâtre; les mouvemens de l'articulation sont du reste parfaitement libres, s'exécutent sans douleur, et la main appliquée sur elle ne sent aucune crépitation pendant les mouvemens. On voit encore de plus petites ecchymoses sur les bras et les jambes.

A la jambe gauche est la cicatrice d'un cautère qu'un médecin avait fait établir pour tirer les humeurs qui se jetaient sur les pieds, et que la mère a fait fermer après que l'enfant eut manqué périr vingt fois à la suite des hémorrhagies qui avaient très souvent lieu par cette ulcération.

Ce cautère fut établi au moyen d'un vésicatoire; mais un autre médecin en avait pratiqué un sur un des aînés au moyen de l'incision, et eut ensuite une peine infinie à tarir la fontaine qu'il avait si imprudemment ouverte. Quelques jours avant que je visse cet enfant, il avait eu un saignement de nez très abondant, ce qui lui donnait une pâleur encore plus grande que d'ordinaire.

Quant au régime suivi par ces enfans, il a différé suivant les idées et les conseils du médecin consulté. Les uns ont voulu débiliter, les autres fortifier, les troisièmes modifier; les uns ont ordonné la diète, les autres un régime antiscorbutique et fortifiant, les troisièmes ont essayé les dérivatifs, les altérans, etc. etc. Les enfans sont morts l'un après l'autre, sans qu'aucun régime ni aucun médicament ait eu une influence heureuse sur la marche de leur maladie.

Aucun des soins que peuvent avoir des enfans dans la classe moyenne ne leur a manqué, et le climat du pays qu'ils habitent est excellent.

Cette terrible maladie est tout-à-fait inconnue dans ce pays, et elle a été un objet d'étonnement et d'effroi pour tous les médecins qui ont été appelés à donner leurs soins à cette malheureuse famille; cependant il en existe de bonnes descriptions, mais elles ne sont, je crois, guère connues en France. Cette maladie a été observée d'abord et décrite en Angleterre et dans l'Amérique Septentrionale, puis en Allemagne.»

Abgesehen von vereinzelten Berichten, die eine mögliche Bluterkrankheit vermuten lassen (die erwähnten Beobachtungen von P. Fauchard und C. E. Berdot), handelt es sich hier um den ersten Bericht aus dem französischen Sprachgebiet, sicher um den ersten gemeldeten Fall, bei welchem die Diagnose Hämophilie mit Sicherheit feststeht. Bezeichnend ist, daß Dubois die seltsame Krankheit als Welscher in Deutschland kennenlernte, wo sie ja gehäuft vorkommt. – Zufällig heiratet also ein Neuenburger Gärtner ein deutsches Mädchen und eröffnet seine Gärtnerei nicht weit weg von Neuenburg, wo Dubois praktiziert. So hat dieser Arzt Gelegenheit zu beobachten, wie diese seltene, ihm aber zufällig bekannte Krankheit das Glück einer jungen Familie zerstört.

Auf einige Punkte des Berichtes soll noch kurz eingegangen werden: Für den Autor ist es klar, daß es die aus Deutschland stammende Frau ist, welche ihren Söhnen die schwere Krankheit vererbt hat. Er zeiht sie der Täuschung, ja sogar der Lüge, wenn sie behauptet, in ihrer Familie gebe es keine Bluter. Dubois kennt die Erbregel, wonach an der Bluterkrankheit wohl nur männliche Individuen manifest erkranken, daß jedoch selbst nicht kranke Frauen das Leiden übertragen. Sicher haben die hier erwähnten Knaben ihr Übel geerbt, und zwar von ihrer Mutter. Es ist aber doch denkbar, daß diese durch Genmutation zur sporadischen, als Frau jedoch nur latenten heterozygoten Bluterin wurde, oder daß sich die Krankheit in der Familie über Generationen weiter vererbte, ohne manifest zu werden. Es ist also gut möglich, daß die arme Frau wirklich nichts wußte von Blutern in ihrer Familie. Dubois ist hier mit seinem moralischen Urteil etwas voreilig.

Erstmals tritt in dieser Beobachtung das Phänomen der Gelenkblutung auf, die richtig interpretiert und klinisch ziemlich genau beschrieben wird: die schmerzhafte Anschwellung der tibiotarsalen Gelenke, des Knies und des Ellbogens, die Entzündung, die Verfärbung, das Unvermögen, die Gelenke zu benützen, das wiederholte Auftreten, verursacht «probablement par un épanchement sanguin dans l'intérieur et autour de la capsule articulaire».

Dubois hat das noch lebende Kind sehr genau untersucht und keine andere Krankheit gefunden, bloß eine Disposition für Diarrhöe und Schweißausbrüche. Bei dieser Sorgfalt in der Beobachtung wundert es uns, daß er vom Blut, das bei den Hämorrhagien verlorengeht, schreibt: «Le sang ... se coagule comme d'autre sang.» Doch ist gerade diese Feststellung ein Beweis für die äußerst feine Beobachtungsgabe des Neuenburger Arztes, denn viele Jahrzehnte später konnte gerinnungsphysiologisch nachgewiesen werden[16], daß die

[16] Von H. Sahli 1905 (s. Kapitel über die Gerinnung, S. 71).

Gerinnungszeit des hämophilen Blutes wohl in der Zeit zwischen den Blutungen verlängert, im Moment der Blutung selbst aber ganz normal oder sogar verkürzt ist.

Betreffs der Therapie gibt sich Dubois keiner Illusion hin. Alles mögliche hat man auf Anraten der konsultierten Ärzte versucht, doch «les enfans sont morts l'un après l'autre, sans qu'aucun régime ni aucun médicament ait eu une influence heureuse sur la marche de leur maladie». Der Autor kennt offenbar bereits die einschlägige angelsächsische Literatur, denn er schreibt in einem (oben nicht zitierten) Abschnitt, daß die englischen und amerikanischen Ärzte «le sulfate du soude» als spezifisches Heilmittel empfehlen; sein recht kurzer Kommentar dazu: «chose inconcevable».

1846, also bloß acht Jahre nach Dubois, erscheint wiederum in einer Pariser Zeitschrift ein Artikel über die gleiche Krankheit, verfaßt von einem uns unbekannten Redaktor nach einem «Mémoire», den Dr. med. Peter Josef Alois Vieli[17] dem «Journal de Médecine et de Chirurgie pratique» zukommen ließ. Weshalb Vieli auf die Idee kam, seine Beobachtung in einer französischen Fachzeitschrift veröffentlichen zu lassen, ist nicht so erstaunlich, wenn man weiß, daß er als erfolgreicher Arzt nicht nur Mitglied verschiedener Kommissionen im kantonalen Sanitätswesen war, sondern daß er auch seinem wissenschaftlichen Interesse die Mitgliedschaft in der französischen Medizinischen Gesellschaft verdankte. Daher kannte er wohl auch das erwähnte französische Fachjournal, welches schon diesbezügliche Beispiele gebracht hatte, wie im ersten Abschnitt zu lesen ist [65]:

«Observation sur les Bluters ou hommes saignants. — Il est certains individus singulièrement prédisposés aux hémorrhagies. La moindre blessure chez eux devient l'occasion d'une perte de sang qui peut compromettre leur existence, et ils succombent presque toujours à ces pertes qui se renouvellent plus ou moins fréquemment, et contre lesquelles les moyens ordinaires finissent par devenir impuissants. Nous en avons cité quelques exemples dans ce journal, et nous complétérons aujourd'hui ce qui a été dit ailleurs en faisant connaître un Mémoire qui nous est adressé de Suisse par M. le docteur Vieli, médecin à Coire (canton des Grisons).

M. le docteur Vieli désigne sous le nom de Bluters ou hommes saignants, les individus doués de cette fatale propriété. Ils sont, dit-il, très nombreux dans le pays des Grisons et cependant ne paraissent pas avoir tous la même origine.

Tenna, village élevé à 5000 pied au-dessus du niveau de la mer, en fournit le plus grand nombre; quoique trois familles assez nombreuses aient émigré, on y compte encore vingt Bluters. Ni le climat, qui est très doux, ni la nourriture qui est saine et abondante et consiste en viande et en laitages, ne peuvent expliquer la fréquence de cette infirmité qui reste le privilège de certaines familles. Ces malheureux sont d'une aussi bonne constitution que les autres habitants qui généralement sont vigoureux, bien portants et d'une belle conformation. La disposition aux pertes de sang ne se déclare chez quelques-uns qu'à un âge assez avancé, chez d'autres on l'observe peu de temps après leur naissance; mais chez tous cette disposition

[17] Vieli (1815–1858) war Badearzt in Alvaneu und praktischer Arzt im Schloß zu Rhäzüns. Er entstammte einer bekannten Bündner Familie, aus der bekannte Politiker, Richter und Mediziner hervorgingen.

est héréditaire. Elle se transmet par les femmes seulement, les enfants d'un homme Bluter n'offre point cette particularité, si leur mère n'en était point affligée. Les enfants d'une femme Bluter ne le sont pas nécessairement tous; on en observe souvent qui meurent à un âge assez avancé sans avoir éprouvé d'hémorrhagies. Quelle est l'origine de cette étrange constitution? On l'ignore absolument; ces familles de Bluters étant fixées dans le pays depuis des temps fort reculés et paraissent avoir toujours offert cette même disposition.

Les maladies auxquelles succombent le plus souvent ces Bluters sont, outre les hémorrhagies de toute espèce, l'hydropisie et la gangrène, suite de blessures. Les hémorrhagies ont lieu par les plaies, par les gencives, par la muqueuse nasale, par le poumon, par les organes digestifs, par les organes génitaux. Le plus ordinairement les pertes abondantes de sang sont le résultat d'une plaie même petite. Cependant on suspend facilement l'écoulement du sang qui résulte d'une saignée ou de ventouses.

Quand ces Bluters se blessent le sang s'arrête d'abord facilement; la plaie se couvre d'une croûte noire, mais, au bout de huit jours, elle se confle, devient tellement sensible et douloureuse que le malade en éprouve parfois des syncopes et des convulsions, puis le sang se fait jour à l'extérieur et alors tous les accidents disparaissent. Ils ne tarderaient pas à se reproduire si on arrêtait l'hémorrhagie. Le pourtour des plaies en voie de guérison offre chez ces malades les couleurs de l'arc-en-ciel.

Ces individus recouvrent leurs blessures de pommes de terre crues et râpées. Quelquefois ils se font tirer du sang sur un point éloigné du lieu de l'hémorrhagie. On rapporte qu'un médecin distingué de Coire arrêta une semblable hémorrhagie en débridant la plaie.

M. le docteur Vieli fait suivre ces notions générales de deux observations dans lesquelles il eut à combattre une semblable hémorrhagie.

Gartmann de Tenna, l'homme le plus aisé du village, âgé de 62 ans, de haute taille et vigoureusement constitué, me fit appeler en décembre 1844 pour une hémorrhagie des gencives dont il était atteint pour la seconde fois. Le sang coulait entre la dent canine et l'incisive. Une de ces dents étant branlante avait déterminé la première hémorrhagie. On l'enleva et on arrêta assez facilement l'écoulement du sang à l'aide de la gomme arabique et de l'elixir acide de Haller. Au bout de deux jours le sang coula de nouveau. Quand je fus appelé près de lui, l'hémorrhagie durait depuis quattre semaines. On ne me croirait pas si j'indiquais la prodigieuse quantité de sang qui, pendant cet intervalle, avait été rejetée; car ces Bluter supportent impunément les hémorrhagies les plus abondantes. Celui-ci avait encore le pouls développé et sa figure était assez bonne, mais il était extrêmement fatigué par la nécessité de rester toujour assis, dans la crainte que le sang ne fut avalé. Pendant ce long espace de temps il n'avait pris que de l'eau et du lait pour calmer la soif qui le dévorait.

Je comprimai la carotide et l'hémorrhagie s'arrêta promptement, mais il survint aussitôt des syncopes et des convulsions. Les mêmes accidents se renouvelèrent quand je voulus appliquer la pompe à ventouses sur les extrémités inférieures.

L'application locale de l'acide sulfurique ne réussit pas mieux que la pierre infernale, la créosole, la poudre de cachou. J'appliquais alors un tampon de coton saupoudré de cette dernière substance, je comprimai avec la main d'abord puis je fis comprimer ensuite par le reserrement des mâchoires. Je donnai en outre à l'intérieur la limonade sulfurique. Lorsque le malade prenait de la nourriture, l'hémorrhagie paraissait souvent, mais on la suspendait bientôt par l'emploie du petit tampon que nous venons de décrire. Mais cet homme n'ayant plus réclamé mes soins, j'appris qu'il était mort seize jours après ma visite. Je n'ai pu me procurer aucun renseignement sur cette fin dont la cause fut évidemment le manque de secours.

M. Vieli cite dans son Mémoire un second fait recueilli chez un enfant de 7 ans, dont la maladie n'était point héréditaire. Cet enfant était sans cesse tourmenté par des hémorrhagies nasales et des tumeurs sur diverses parties du corps, se formant par la moindre confusion. L'iodure de fer non-seulement enleva tous les accidents présents, mais encore l'en préserva pendant trois mois. Malheureusement le petit malade ne voulut pas continuer cette médication. Il est probable que lorsque la maladie est héréditaire on obtiendrait les mêmes résultats de l'iode et du fer.»

So weit das französische Journal. – Von Dr. Vieli vernimmt die medizinische Welt erstmals Genaueres über die Bluterfamilie von Tenna, nachdem schon ein Jahrzehnt vorher Dr. Thormann über einen Bluterfall aus Tenna referiert hatte, ohne näher auf die Familie einzugehen. Vieli berichtet, daß trotz der Auswanderung dreier großer Familien noch immer 20 Bluter in Tenna lebten. Er glaubt nicht, daß alle betroffenen Familien den gleichen Ursprung haben, eine Feststellung, die später vielen Nachforschungen ruft, bis der lückenlose Stammbaum der Bluter von Tenna vorliegt, doch darüber später.

Neues zum Bild der Krankheit trägt Vieli mit seinen Beobachtungen nicht bei. Für ihn ist sie ein Rätsel. Aber sicher ist, daß sie sich vererbt, und zwar so, daß die Frauen selbst nicht erkranken, die Krankheit aber weiter vererben, also eine Bestätigung der Regel von Nasse. Wenn im französischen Text dennoch von «femme Bluter» die Rede ist, meint Vieli damit bestimmt nicht weibliche Hämophilie. Denn in den Angaben, die er wenige Jahre später L. Grandidier macht, bestreitet er ausdrücklich das Vorkommen weiblicher Bluter in Tenna [17a: p. 17]:

«In Beziehung auf die erbliche Fortpflanzung der Krankheit herrscht in Tenna das Gesetz, daß die weiblichen Glieder der dortigen Bluterfamilien nicht selbst an Blutungen leiden, dagegen die Diathese fortpflanzen, während es sich bei den männlichen Blutern gerade umgekehrt verhält ...»

Möglicherweise waren die Angaben Vielis etwas ungenau und sind vom französischen Redaktor falsch interpretiert worden, oder der Ausdruck «femme Bluter» will nichts anderes besagen als die Bezeichnung für eine Frau, die einer Familie von Blutern angehört, ohne daß die Krankheit bei ihr manifest auftritt. Auch Vieli beschreibt exakt die für die Hämophilie so charakteristische Nachblutung und betreibt – wie seine Kollegen – polypragmatische Therapie.

In seiner Monographie schreibt Ludwig Grandidier (1810–1878), daß ihm nicht bloß die Veröffentlichung Vielis, die 1847/48 auch in deutschen Zeitschriften erschien, bekannt sei, sondern daß ihm Vieli darüber hinaus zusätzliche persönliche Mitteilungen gemacht habe, von denen die wichtigsten hier auszugsweise angeführt sind, sofern nicht schon Gesagtes wiederholt wird [loc. cit.]:

«Über die Bluter selbst wird nun Folgendes berichtet: Das Blut derselben fand Vieli viel dünner und wäßriger als bei Gesunden, dabei hellroth und schwer gerinnbar, so daß bei Blutungen zuletzt nur Blutwasser abfließt, das kaum noch ein weißes Tuch röthlich färbt ... Vieli fand zuweilen das Zahnfleisch schwarz, und die dortige Hebamme, welche auch schröpft, behauptet, die Schröpfwunden bluteten 'je länger, desto stärker', und die Schröpfköpfe würden sich so lange füllen, als man wolle ...»

Es folgen dann ergänzende Angaben über die Vererbung und die Bluterfamilien, auf die erst in einem späteren Kapitel eingegangen werden wird. – Zum ersten Mal stößt man hier auf den Namen Konduktor für jene Frauen, die selber nicht erkranken, aber das Übel weitervererben [loc. cit.]:

«... die Mädchen aber nur als Trägerinnen des Leidens, nach dortigem Ausdrucke 'als Conductoren' gelten.»

Am Schluß führt Grandidier einige Krankengeschichten aus solchen Familien an, wie sie ihm von Vieli mitgeteilt wurden. Doch wird darin nichts wesentlich Neues berichtet.

Die doch recht zahlreichen frühen Nachrichten über die Bluterkrankheit aus der Schweiz sind allein schon ein Beweis dafür, daß die Schweiz zu den 'klassischen' Hämophilieländern zu zählen ist.

1. Erbgang – weibliche Bluter – sporadische Hämophilie – Erbprognose

Schon recht früh erkannte man die Erblichkeit der Bluterkrankheit; zuerst waren es die betroffenen Familien, die sich darüber Gedanken machten. Ein Hinweis auf die Heredität findet sich schon in der ersten uns bekannten Quelle, im «Talmud babli», aus der unschwer herauszulesen ist, daß die bei der Beschneidung verbluteten Knaben ihre tödliche Krankheit von der Mutter vererbt bekommen haben. Als nach und nach immer mehr Bluterfälle bekannt wurden und besonders nachdem eifrige Forscher eigentliche Stammbäume über drei und mehr Generationen beigebracht hatten, rückte der Faktor Vererbung immer mehr in den Vordergrund; ja es kam so weit, daß nachgewiesene Heredität für die Diagnose gefordert wurde.

Das Wort, wonach die Ausnahme die Regel bestätigt, stimmt aber auch hier. Die Ausnahme machte Wilhelm Koch in seiner Arbeit über die Bluterkrankheit. Er beabsichtigte zu beweisen, daß die sogenannte Hämophilie mit dem Skorbut identisch sei. Natürlich sei sie erblich, genau so wie der Skorbut, also bestehe in dieser Hinsicht kein Unterschied. Es sei auch nicht gerechtfertigt, der Hämophilie auf Grund eigener Vererbungsregeln eine Sonderstellung einzuräumen. Seitenlang werden 'Gegenbeweise' angeführt. Wie oberflächlich jedoch des Autors Argumente sind, mag eine kurze Stelle aus dem Original illustrieren [32]:

«§ 140: Die meisten Willkürlichkeiten enthält aber drittens das Gesetz von der indirecten oder transgressiven Vererbung der Hämophilie. Es soll den wichtigsten, weil häufigsten Verbreitungsmodus der Krankheit ausdrücken und besagt im Allgemeinen, daß die Hämophilie als ererbtes Übel in ein und derselben Familie zwar hartnäckig, unter Umständen durch 4–5 Generationen sich fortpflanzt, dabei aber einzelne Glieder dieser Generation überspringt ... § 141: Weitere Consequenzen ziehen die Verteidiger dieses dritten Gesetzes aus den Stammtafeln der Hämophilen nicht. Würde ich nun sagen, mein Beinbruch sei congenitaler Veranlagung, weil meine Ahnen ein paar Mal die Beine brachen, oder der Scharlach meines 3. Lebensjahres ein angeborener, weil mein Großvater einstens Scharlach hatte, so würde ich zwar verlacht werden, aber nichts Unmotivirteres als die Anhänger der Lehre von der transgressiven Vererbung behaupten ...»

Von diesem streitbaren Autor abgesehen, war aber die Tatsache der Vererbung unbestritten; auch bezweifelte man nicht, daß es sich um einen eigenartigen und ungewöhnlichen Erbgang handelt. Es erstaunt daher nicht, daß jene Autoren auf sehr viel Skepsis stießen, welche erstmals über *sporadische* Fälle von Hämophilie berichteten; denn das Neue und Eigentümliche bei diesen Fällen war ja gerade das isolierte Auftreten in Familien, deren Glieder bis-

her nie an einer hämorrhagischen Diathese gelitten, ja wahrscheinlich dieses Übel weder gekannt noch davon gehört hatten.

Wie auffallend die Häufung der Fälle und die Vererbbarkeit in gewissen Familien gewesen sein müssen, geht aus den meisten eingehenden Berichten hervor. Bestimmte Eigentümlichkeiten, insbesondere natürlich das (fast) ausschließliche Betroffensein der männlichen Familienangehörigen, schälten sich nach und nach eindeutig heraus. In Amerika war es zu Beginn des 19. Jahrhunderts John Conrad Otto, welcher als erster versuchte, solche Gesetzmäßigkeiten im Erbgang in knappe und klare Formulierungen zu fassen.

Einen Markstein bedeutete dann die 1820 erschienene Arbeit von Christian Friedrich Nasse (1778–1851): «Von einer erblichen Neigung zu tödlichen Blutungen» [44b]. Nicht nur lag hier eine erste kasuistische und klinische Übersicht des bis dahin veröffentlichten Materials vor, sondern Nasse stellte genau formulierte Erbregeln auf, allerdings bloß in Form einer in Klammern gesetzten Nebenbemerkung; denn für ihn war diese Regel wohl kaum mehr als eine Hypothese, zu der er durch das Studium der ihm bekannten Fälle gekommen sein mag. Der genaue Wortlaut dieser Erbregel sei hier wiedergegeben:

«Alle Nachrichten ... sind sich zunächst darüber einig, daß die Bluter jedesmal nur Personen von männlichem Geschlecht sind; die Frauen aus jenen Familien übertragen von ihren Vätern her, auch wenn sie an Männer aus anderen, mit jener Neigung nicht behafteten Familien verheiratet sind, ihren Kindern die Neigung. An ihnen selbst und überhaupt an einer weiblichen Person einer solchen Familie äußert sich eine solche Neigung niemals.»

Einige Jahrzehnte später erschien die Arbeit von Hermann Lossen (1842 bis 1909) über die von ihm untersuchte Bluterfamilie Mampel in Kirchheim bei Heidelberg. Der Autor kam durch seine Erbforschungen zu einem andern Resultat als vor ihm Nasse, weshalb er eine neue Erbregel formulierte. Auch sie sei zum Vergleich im Wortlaut angeführt [38]:

«... die Anlage zu Blutungen nur durch Frauen übertragen, die selbst keine Bluter sind; nur Männer sind Bluter, vererben aber, wenn sie Frauen aus gesunden Familien heiraten, die Bluteranlagen nicht.»

Worin sich die beiden Erbregeln unterscheiden, ist unschwer zu erkennen. Nach Nasse können Männer ihre Bluteranlage durch ihre gesunden Töchter auf ihre Enkel weitervererben; die Worte «von ihren Vätern her» besagen nichts anderes. Lossen verneinte diese Möglichkeit. Und weil er seine Ansicht mit den Erbtafeln der Familie Mampel einwandfrei belegen konnte, vermochte seine Erbregel eindeutig zu obsiegen und fand unter dem Namen «empirische Vererbungsregel der Hämophilie» allgemeine Anerkennung, um so mehr, als 1912 die große Hämophilieübersicht von Bulloch und Fildes [7] erschien, in der die Autoren die gesamte Weltliteratur über diese Krankheit sichteten – total 911 Mitteilungen und 234 Bluterfamilien – und dabei die Regel von Lossen angeblich bestätigt fanden. Indessen gab es immer wieder Forscher – unter ihnen auch Schweizer, wie im zweiten Teil dieses Kapitels zu lesen sein

wird –, welche mit ihrem Hämophiliekrankengut die Lossensche Regel nicht bestätigen konnten. Die Frage, ob Weitervererbung durch blutende Männer möglich sei oder nicht, blieb also letztlich unentschieden.

Andere Leute, die das Problem theoretisch angingen, sollten die Streitfrage entscheiden. Die Erbbiologie, fußend auf den Mendelschen Gesetzen, machte große Fortschritte. Verschiedene Hypothesen wurden aufgestellt und verschwanden wieder, wenn sich die Theorie mit der Praxis, d. h. den einwandfrei aufgestellten Stammtafeln, nicht in Einklang bringen ließ. Schließlich empfahl 1912 der Genetiker Wilhelm Weinberg (geb. 1862) die Hypothese der *rezessiv-geschlechtsgebundenen* Anlageübertragung für die Bluterkrankheit, weil er offenbar einwandfreie Fälle kannte, wo Blutertöchter blutende Söhne hatten. Viel Aufsehen scheint diese Hypothese nicht gemacht zu haben. Doch griff sie 1922 der große Erbbiologe Karl Heinrich Bauer (geb. 1890) wieder auf, begründete sie theoretisch überzeugend und belegte sie mit verschiedenen Stammbäumen. Doch gerade die Verschiedenartigkeit des Beweismaterials vermochte noch nicht alle Skeptiker zu überzeugen. Dies tat kurze Zeit darauf H. Schloessmann, der umfangreiches Material über die württembergischen Bluterfamilien vorlegen konnte, womit er die Übertragung der Blutungsneigung vom Bluter auf seinen Enkel durch die gesunde oder latent kranke Tochter bewies und damit die Richtigkeit der Nasseschen Erbregel bestätigte. Er schrieb in seinem Buch «Die Hämophilie» [56: p. 142]:

«... Es war mir möglich, unter den würtembergischen Blutersippen 4mal die Übertragung von einem Bluter auf seine Nachkommen nachzuweisen, und zwar immer in der bestimmten Form, daß die Vererbung vom hämophilen Großvater durch latent kranke Töchter (Konduktoren) auf die Enkel übergeht, nie anders, nie besonders vom blutenden Vater direkt auf blutende Söhne.»

Damit verlor die Hämophilie ihre Sonderstellung in genealogischer Sicht und konnte fortan zu den rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbkrankheiten gerechnet werden. Doch war damit noch nicht alles klargestellt. Der rezessiv-geschlechtsgebundene Erbgang schließt eine Erkrankung der weiblichen Nachkommen keineswegs aus, denn die Töchter aus der Ehe eines Bluters mit einer Konduktorin (besonders in abgeschlossenen Gemeinschaften gut denkbar, da dort Verwandtenehen nicht so selten vorkommen) sind zur Hälfte wieder Konduktorinnen, zur andern Hälfte aber manifeste Bluterinnen. Erbbiologisch wären also manifest kranke Bluterinnen zu erwarten. So ließ sich die Frage nach der Hämophilie beim Weibe nicht umgehen. Dieser theoretischen Wahrscheinlichkeit steht die Tatsache gegenüber, daß fast alle maßgeblichen Autoren in Europa und in Amerika immer wieder auf Grund ihrer Nachforschungen betonen, daß die Frauen nicht selber an Hämophilie erkrankten und bloß Überträgerinnen der Anlage, Konduktorinnen seien. Daneben wird allerdings immer wieder von Fällen weiblicher Hämophilie berichtet, doch halten sie einer genauen klinischen und erbbiologischen Überprüfung nicht stand. Entweder ist

es eine andere hämorrhagische Diathese, die sich schon klinisch deutlich von der Hämophilie unterscheidet, oder die Frauen sind heterozygote Konduktorinnen (echte Bluterinnen wären homozygot), weil sie z. B. gesunde und kranke Söhne haben (alle Knaben einer echten Bluterin wären wieder Bluter), oder die Unmöglichkeit eines fraglichen Falles weiblicher Hämophilie ergibt sich aus der Abstammung, wenn mit Sicherheit gesagt werden kann, daß die blutende weibliche Person weder einer Bluter-Konduktor-Ehe entstammt noch eine echte Bluterin als Mutter und einen echten Bluter als Vater hat. Constantin Bucura (geb. 1874) hat sich die Mühe genommen, alle seit 1849 publizierten Fälle weiblicher Hämophilie kritisch zu durchleuchten, was er bei 197 von 202 Fällen tun konnte; nur 5 waren ihm nicht zugänglich. Das Resultat ist eindeutig [6]:

«... Von den 197 übrigen ist aber kein einziger, den ich als wirkliche Hämophilie anzuerkennen mich berechtigt halten kann. Kein einziger scheint mir für die Hämophilie beweisend zu sein, so daß ich aus der mir zugänglichen Literatur das Vorkommen wirklicher Hämophilie beim Weibe nicht als erwiesen halte ...»

Trotz diesem recht deutlichen Ergebnis ließ sich Bucura nicht zur falschen Folgerung verleiten, echte Bluterinnen könne es überhaupt nicht geben. Nur hat er Ordnung schaffen wollen und schlug daher vor, alle bisherigen Fälle sogenannter weiblicher Hämophilie als nicht bewiesen zu betrachten und daher ad acta zu legen; eventuell neu auftauchende Fälle wären mit der nötigen Sorgfalt zu prüfen, besonders in erbbiologischer Hinsicht.

Voraussetzung für einen Fall echter weiblicher Hämophilie wäre also eine Bluter-Konduktor-Ehe. Solche Ehen sind bestimmt sehr selten, aber doch einmal zu erwarten. Viele wahrscheinliche Fälle sind in den ersten Jahrzehnten unseres Jahrhunderts genau untersucht worden, doch ließen sie sich nie mit absoluter Sicherheit bestätigen. Anderseits tauchte die Ansicht auf, «daß auch in erbbiologisch günstig liegenden Ehen die Entstehung homozygot kranker, also manifest hämophiler Frauen aus irgendwelchen Gründen unterbleibt» [56: p. 190]. Wiederum war es K. H. Bauer, der auch für dieses Problem eine elegante Lösung anbot. Er stellte 1924 die Hypothese auf, der Hämophiliefaktor sei ein rezessiver Letalfaktor, was bedeutet, daß sein homozygotes Auftreten zu Lebensunfähigkeit führt. Folglich können gar keine homozygot hämophilen Mädchen geboren werden.

In neuerer Zeit hat auch die Erbbiologie weitere Fortschritte gemacht, die kritisch zu beurteilen hier nicht der Ort ist. Auf jeden Fall scheint das Vorkommen von Fällen weiblicher Hämophilie heute bewiesen, wenn auch nicht unbestritten. Selbst der über 85 Jahre alte Professor A. Fonio, ein erfahrener Forscher und kritischer Beobachter, hat mir auf eine entsprechende Frage geantwortet, die weibliche Hämophilie müsse heute als bewiesen betrachtet werden. G. Stalder und U. Bühler (Basel) schreiben dazu [61]:

«Zur Erklärung für die Erkrankung von Frauen an X-chromosomal-rezessiv vererbten Leiden kommen prinzipiell drei verschiedene Zustände in Frage: 1. Homozygotie, wo zwei abnorme Gene zur Krankheit führen; 2. Hemizygotie, wo ein abnormes Gen – in Abwesenheit eines zweiten Gens – zur Krankheit führt; 3. Heterozygotie, wo ein abnormes Gen – in Gegenwart eines zweiten normalen Gens – zur Krankheit führt.

So selten homozygote Bluterinnen unter Panmixie-Bedingungen vorkommen sollten, so selbstverständlich findet man sie in Bluterfamilien unter den Nachkommen von Verwandtenehen. Unter solchen Umständen kann sogar ein autosomal dominanter Erbgang der Haemophilie A vorgetäuscht werden. Dies ist nicht nur experimentell durch Inzucht in einer haemophilen Hundekolonie bestätigt worden (Brinkhous u. Graham 1950), sondern erstmals (Treves 1886 und Merskey 1951) und dann wiederholt auch beim Menschen beobachtet worden. Wohl den eindrücklichsten Stammbaum haben Pola und Svojitka (1957) in der Tschechoslowakei aufgenommen: Ein Bluter hatte eine Cousine mütterlicherseits geheiratet, welche offenbar Konduktorin war. Der Ehe entsprossen nämlich nicht nur ein Bluter, sondern auch zwei – höchst wahrscheinlich homozygot kranke – Bluterinnen. Von den letzteren hatte dann die eine ihrerseits einen haemophilen Sohn und eine gesunde Tochter.»

Zu Punkt 3, wonach auch Heterozygotie zur manifesten Krankheit führen kann, stellt sich die Frage, ob es sich hier um eine echte Hämophilie handelt, nachdem früher Fälle von Frauen, die Blutungstendenz zeigten, zugleich aber Konduktorinnen (also heterozygot) waren, als nicht echte manifeste Hämophilie betrachtet worden sind; gerade deshalb hat man die Hämophilie beim Weibe abgelehnt, da man ja keine homozygoten Fälle sicher eruieren konnte. Dies ist seither möglich geworden, wie aus der oben zitierten Stelle hervorgeht.

Unterdessen hat die medizinische Forschung aber auch noch andere neue Tatsachen und zu ihrer Erklärung gut fundierte Hypothesen beigesteuert. Man fand sicher heterozygote Konduktorinnen, die klinisch und gerinnungsphysiologisch an Hämophilie manifest krank waren. Es wurde daher für diese Fälle eine ungewöhnliche 'Penetranz' oder 'Expressivität' des abnormen Merkmals, also des mit Hämophilie belasteten X-Chromosoms angenommen. Eine Theorie zu dieser Annahme veröffentlichte 1962 Mary Lyon. Die beiden Basler Genetiker schreiben dazu [61]:

«Eine Konduktorin besitzt zu Beginn der dritten Woche ihrer Embryonalentwicklung etwa 10–20 Stammzellen desjenigen Gewebes, welches später einmal Faktor VIII bilden wird (McKusick 1962). Zu diesem Zeitpunkt des Embryonallebens wird nach der Hypothese von Mary Lyon (1962) in allen Zellkernen eines der beiden X-Chromosomen – bald das normale, bald das abnorme – heteropyknotisch und damit genetisch inaktiv. Nach dem Gesetz des Zufalls könnte es nun äußerst selten einmal passieren, daß in allen 10–20 Stammzellen immer das normale X heteropyknotisch würde und das abnorme X genetisch aktiv bliebe. Später wären dann in allen Leberzellen die abnormen X – beziehungsweise die Hämophilie-Gene – aktiv. Infolgedessen würde kein Faktor VIII gebildet und die Krankheit wäre bei einem Heterozygoten manifest.»

Falls dem so ist, muß heute nicht nur die Existenz von homozygot hämophilen Frauen bejaht werden, sondern der Begriff 'weibliche Hämophilie' muß auch auf manifest blutende heterozygote Konduktorinnen Anwendung finden.

Es seien noch kurz einige Überlegungen zur Frage der sogenannten sporadischen Hämophilie gemacht. Wie bereits erwähnt, standen zeitweise das Problem der Vererbung und die Diskussionen um die Richtigkeit dieser oder

jener Regel so sehr im Vordergrund, daß der nachgewiesene Erbgang fast Voraussetzung war für die Diagnose einer Hämophilie. Immer wieder tauchten aber Fälle auf, die klinisch und gerinnungsphysiologisch genau dem bekannten Bild der Bluterkrankheit entsprachen, in deren Aszendenz und ganzen Verwandtschaft aber keine Bluter zu eruieren waren. So schrieb Ludwig Grandidier schon 1855 in seiner Monographie [17a: p. 101]:

«Man hat nun mit Unrecht nur eine erbliche Entstehung der Hamophilie annehmen wollen. Abgesehen davon, daß in vielen Fällen Eltern, Voreltern und Seitenverwandte ganz frei von der Anlage zu Blutungen waren, so muß ja doch auch die Vererbung einmal zuerst durch primitive Genese begonnen haben, und der Versuch, noch jetzt eine Verwandtschaft der verschiedenen Bluterfamilien nachzuweisen und alle von einer gemeinsamen Abstammung herleiten zu wollen, erscheint bei der gegenwärtigen Verbreitung der Krankheit ungereimt.»

Solche spontan auftretenden Fälle nennt man sporadisch. Die Forscher fragten sich, wie sie entstehen können. Als Hugo de Vries um die Jahrhundertwende das Phänomen der Genmutation bekannt machte und man bereits wußte, daß der Hämophiliefaktor mit dem weiblichen Geschlechtschromosom gekoppelt ist (daher die geschlechtsgebundene Vererbung), lag die Antwort auf die Frage nach der Entstehung sporadischer Blutertälle nicht mehr in weiter Ferne: Mutation eines auf dem X-Chromosom lokalisierten Gens. Heute ist es bereits möglich, die Mutationsrate zu berechnen. Da diese viel kleiner ist als die Zahl der sogenannten sporadischen Bluter, gibt es unter diesen bestimmt nicht wenige, die ihre Krankheit geerbt haben, obwohl man keine anderen Fälle in der Familie kennt, da die Krankheitsanlage über Generationen latent von Konduktorin zu Konduktorin vererbt wurde, nachdem einmal in den Gonaden eines Ahnen die Mutation aufgetreten war. Dank der modernen Gerinnungsphysiologie lassen sich heute sporadische Bluter von den andern deutlich unterscheiden, da man festgestellt hat, daß heterozygote Konduktorinnen in ihrem Plasma eine deutlich erniedrigte Faktor-VIII-Aktivität zeigen, homozygot gesunde Frauen dagegen eine völlig normale. So schreiben Stalder und Bühler in der bereits oben zitierten Arbeit [61]:

«Bluter, deren Krankheit auf eine Neumutation in den Gonaden ihrer Mutter zurückzuführen ist, lassen sich von manchen andern Blutern anhand von zwei Eigentümlichkeiten unterscheiden. Sie treten immer 'sporadisch', d. h. als erster und einziger Krankheitsfall in ihrer Familie und Verwandtschaft auf. Überdies ist ihre Mutter keine Konduktorin, sondern eine homozygot gesunde Frau mit normaler Faktor-VIII-Aktivität im Plasma.»

Erbbiologen haben ein deutliches Defizit an solchen Blutern festgestellt, was bedeutet, daß die Mehrzahl der vereinzelt auftretenden Bluterfälle keine sporadischen sind, da ihre Mütter heterozygote Konduktorinnen und nicht, wie gefordert, homozygot gesunde Frauen sind. Dazu lesen wir in der gleichen Arbeit:

«Haldane (1947) führte das Defizit an sporadischen Blutern darauf zurück, daß Neumutationen an den X-chromosomalen Haemophilie-loci viel – evtl. 10mal – häufiger in den

männlichen Gonaden als in den weiblichen Eierstöcken vorkommen. Jede Neumutation, welche in einem X-Spermium auftritt, gelangt aber zunächst immer an eine Tochter. Erst diese kann dann als Konduktorin das abnorme Gen an einen oder mehrere Söhne weitergeben. Erst in ihren männlichen Nachkommen kann sich das neumutierte Haemophilie-Gen manifestieren.»

F. Vogel bestätigt in einer kritischen Arbeit [67b] die Ansicht von Haldane, indem er auf Grund neuer und sehr sorgfältiger Untersuchungen zum Schluß gelangt, daß die Mutationsrate für Hämophilie in den männlichen Gonaden sehr wahrscheinlich wesentlich größer ist als in den weiblichen.

Die vielen Arbeiten von Forschern auf der ganzen Welt entstehen nicht allein aus dem wissenschaftlichen Interesse, diese erbbiologischen Probleme einer Lösung näher zu bringen, sondern die neuen Erkenntnisse haben ganz praktische Folgen. In diesem Fall ist es die Erbprognose, die daraus Nutzen zieht zum Vorteil der mit dem schweren Leiden behafteten Personen. Für einen Bluter ist die Erbprognose einfach, da alle seine Söhne und auch deren Kinder gesund sind, alle Töchter dagegen Konduktorinnen, deren Söhne zur Hälfte Bluter und deren Töchter zur Hälfte wieder Konduktorinnen sein werden, während die übrigen zwei Viertel der Nachkommenschaft gesund sind. Die Erbprognose wird aber schwieriger, wenn es sich um die Nachkommen von andern weiblichen Verwandten eines Bluters handelt: sichere, wahrscheinliche oder unwahrscheinliche Konduktorin? Wie groß ist das Risiko? Die bereits erwähnte Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma gestattet es heute, Konduktorinnen recht zuverlässig von homozygot gesunden Frauen zu unterscheiden. Ohne Zweifel ist dies ein großer und auch praktisch wichtiger Fortschritt, auf den im Kapitel über die Gerinnungsphysiologie noch näher eingegangen wird.

2. Der Beitrag der Schweiz mit ihren Bluterfamilien

Im Bericht des Wädenswiler Arztes Kaspar Richard aus dem Jahre 1831[1] steht außer der Angabe, daß die beiden Mädchen des beschriebenen Patienten an heftigem Nasenbluten litten, noch kein Hinweis auf die Erblichkeit des Leidens. Aber schon 1838 weiß Georges Dubois einiges darüber zu berichten. In der Überschrift zu seiner Beobachtung steht in Klammer «disposition héréditaire aux hémorrhagies», und in der Einleitung schreibt der Autor[2]:

«Cette maladie est éminent héréditaire, n'attaque que les personnes du sexe masculin; les femmes n'y sont point sujettes, mais communiquent la maladie à leurs enfans mâles. Il existe des familles dans lesquelles elle se perpétue depuis biens des générations, et chez lesquelles il est rare qu'un garçon arrive à l'âge de puberté ...»

[1] Vgl. Originaltext im 2. Kapitel, S. 23.
[2] Vgl. Originaltext im 2. Kapitel, S. 27.

Dubois, der die Krankheit in Deutschland kennengelernt hatte, ist vom erblichen Charakter so fest überzeugt, daß er der aus Deutschland stammenden Mutter des beschriebenen Bluterknaben nicht glauben will, ihre Familie sei gesund und es habe nie einen Bluterfall in ihrer Verwandtschaft gegeben. Zur Bestätigung seiner Ansicht führt er Professor Nasse in Bonn an, dessen Erbregel ihm also bekannt sein mußte.

Doch schon zwei Jahre früher (1836) hatte Friedrich Thormann seine Beobachtung über eine sogenannte Hämatozele bei einem Jüngling bekanntgegeben, die in diesem Zusammenhang besonders interessant ist, weil dieser Jüngling Christian Buchle hieß und aus Tenna stammte[3]. Es handelt sich hier um die erste uns bekannte Nachricht über die Bluter von Tenna, deren Stammtafeln heute als die am besten erforschten gelten. Aus der Beschreibung Thormanns geht der hereditäre Charakter der Krankheit schon eindeutig hervor, und auch der Vererbungsmodus stimmt mit der Regel von Nasse vollkommen überein. Die entsprechende Stelle lautet [63a]:

«... Da mir das Entstehen der Haematocele von so geringfügiger Ursache fast unerklärbar schien, forschte ich den nähern und entferntern Ursachen derselben tiefer nach, und nach langem Hin- und Herfragen ergab sich endlich, daß B., wie alle Mannspersonen seiner Verwandtschaft, große Neigung zu starken Blutflüssen besaßen ... Merkwürdig ist die Fortpflanzung dieser Disposition zu starken Blutungen (idiosyncrasia haemorrhagica) auf die nachkommenden männlichen Verwandtschaftsglieder, indem die weiblichen Individuen der Verwandtschaft diese Idiosyncrasie nicht besitzen, sondern auf die Söhne übertragen und der Vater somit dieselbe durch die Tochter seinem männlichen Enkel mittheilt.»

Es wäre interessant zu wissen, ob Thormann sich bei diesen Angaben über den Vererbungsmodus allein auf die mündlichen Berichte der Tennaer Bluter gestützt hat, oder ob ihm schon Nasses Arbeit aus dem Jahre 1820 bekannt war.

Die ersten für die Erbforschung brauchbaren Angaben über die Bluter von Tenna machte Dr. Vieli aus Rhäzüns. In einem 1846 in Paris erschienenen Artikel [65] wird Vieli namentlich genannt, und der Verfasser dankt ihm für die mitgeteilten Angaben über «les Bluters ou hommes saignants». Außer der Beobachtung, daß die Disposition zu Blutungen bei allen Betroffenen erblich sei und daß es in Tenna allein zwanzig Bluter gebe, ist auch wieder ein einzelner Name genannt: «Gartmann de Tenna, l'homme le plus aisé du village, âgé de 62 ans ...» [65]. – In den folgenden Jahren machte dann Vieli weitere Mitteilungen über Tenna an L. Grandidier, der diese in seiner Monographie veröffentlicht, wo er den Bluterfamilien im Kanton Graubünden ein eigenes Kapitel widmet und sich darin ausdrücklich auf Vieli beruft. Neben den Beobachtungen einzelner Fälle finden sich hier die ersten Angaben zur Genealogie der Tennaer Blutersippe [17a: p. 21]:

[3] Von Moor-Jankowski (1958) konnte dieser Bluter endgültig in den Stammbaum von Tenna eingereiht werden.

«Dem bereits oben erwähnten Stammbaume nach gibt es in Tenna zwei große Familien von Blutern, und betrachten wir dieselben nach aufwärts etwas näher, so ergiebt sich als Stammmutter der einen Familie eine gewisse Margarethe Walther um 1770, von der man nicht weiß, ob sie aus einer Bluterfamilie stammte. Sie heiratete einen gewissen Weibel und hatte drei Töchter.»

«Die Stammmutter der zweiten Reihe von Blutern in Tenna war Wilhelmine Brähm[4], über deren frühere Verhältnisse nichts bekannt ist. Sie heirathete 1768 den Christian Bühler zu Tenna, und aus dieser Ehe stammen 4 Töchter ...»

Daraus folgert Grandidier, die Krankheit sei zuerst (etwa um 1770) in zwei miteinander nicht verwandten Familien aufgetreten. Diese seien noch jetzt als die zwei Hauptstammlinien zu betrachten. Ihre Nachkommen hätten sich untereinander und mit gesunden Familien vermischt und so die Krankheit ausgebreitet. Ob aber diese zwei Hauptlinien sich auf eine einzige Familie zurückführen lassen, das habe man nicht ermitteln können. Die Kirchenbücher seien recht lückenhaft und unordentlich geführt und daher für weitere Nachforschungen unbrauchbar. Sicher sei nur, daß die ersten Fälle in Tenna vorgekommen seien.

Die Bluter von Tenna sollten die Hämophilieforscher noch lange Zeit beschäftigen. Es ging vorerst darum, die spärlichen Angaben von Vieli zu vervollständigen und zu überprüfen, und vor allem muß es die Genealogen gereizt haben, die beiden angeblich unabhängigen Bluterfamilien von Tenna auf ein gemeinsames Stammelternpaar zurückzuführen.

Schon 1885, nur 30 Jahre nach Grandidiers Monographie mit den Mitteilungen von Dr. Vieli, erscheint in Basel eine Dissertation (bei Prof. Immermann) von Anton Hoessli[5] über die Tennaer Bluter. Darin kann er mitteilen, daß er die Genealogie um volle hundert Jahre weiter zurückverfolgen konnte als Vieli, weil die Kirchenbücher bis ungefähr 1660 zurückgingen und nicht «in großer Unordnung und erst vom Jahre 1828 an benutzbar» wären, wie Vieli Grandidier berichtet hatte, sondern [23: p. 12]:

«... im Großen und Ganzen sind die Register sehr gut geführt und meistens auch leserlich geschrieben, und zeichnen sich in dieser Hinsicht gerade diejenigen der frühesten Zeit musterhaft aus.»

Und tatsächlich macht Hoessli einige sehr wertvolle Funde in diesen alten Büchern, die ihm erlauben, Vielis Stammbaum wesentlich zu erweitern. Daß es sich bei diesen Fällen wirklich um Hämophilie gehandelt hat – in den Registern ist jeweils nur der Verblutungstod vermerkt ohne nähere Angaben – und nicht um eine andere hämorrhagische Diathese oder um einen Unfall, schließt Hoessli aus der Tatsache, daß Unfälle in der Regel vermerkt sind und Skorbut und Purpura in Tenna nicht vorkommen.

[4] Hier hat sich Vieli geirrt, denn die genannte Konduktorin hieß nicht Wilhelmine, sondern Anna Brähm.

[5] A. Hoessli war praktischer Arzt in Thusis, wo er während Jahren die Angaben anderer in der Umgebung niedergelassener Ärzte und der Bevölkerung sammelte und vor allem auch wieder in den alten Kirchenbüchern nachforschte.

Es würde hier zu weit führen, alle Entdeckungen Hoesslis anzuführen und die von ihm aufgestellten Stammbäume wiederzugeben; sie können in seiner Arbeit nachgesehen werden. Welche Bedeutung der Autor selber dem Resultat seiner Nachforschungen beigemessen hat, zeigt folgender Passus [23: p. 27]:

«Es liegen nun die beiden Stammbäume vor uns, so vollständig, als es nach den benutzten Quellen und den sonstigen Verhältnissen möglich ist. Sie reichen einerseits um volle hundert Jahre weiter hinauf, als die Vieli'schen und sind auf der andern Seite bis auf die Gegenwart – also auch für die Zeit 1855–1883 – ergänzt worden. Die letzten brieflichen Mittheilungen von Dr. Vieli an Grandidier stammen wahrscheinlich aus den Jahren 1855–1857. Der ganze Zeitraum, den sie umfassen, beträgt sonach nahezu 2 1/2 Jahrhunderte und steht deshalb diese Generalogie einzig in ihrer Art in der medicinischen Literatur da. Der Lossen'sche Stammbaum der Familie Mampel von Kirchheim bei Heidelberg, der noch vor Kurzem als der vollständigste und größte bekannt war, bleibt weit hinter dem meinigen zurück und ebenso derjenige der Familie Heusser von Wald im Kanton Zürich, der vor nicht langer Zeit von Dr. Stahel aus Zürich in einer Dissertation veröffentlicht worden ist. Auch bei den berühmten amerikanischen Familien reicht die Kunde der ersten Ausbrüche der bösartigen Diathese nicht annähernd so weit zurück, als bei den Blutern von Tenna, und das Gleiche gilt endlich auch von der im Jahre 1882 durch Wickham-Legg bekannt gewordenen großen englischen Bluterfamilie Clitherow of Prescot Lancashire. Ja, wenn wir uns in der Geschichte der Haemophilie genauer umsehen, so überzeugen wir uns, daß dieses Leiden in dem kleinen Alpendörfchen bereits zu einer Zeit seine Opfer forderte, aus der wir überhaupt nur ganz spärliche Nachrichten über Bluter besitzen ...»

Hoessli nimmt also noch zwei verschiedene Stammbäume an, die zu vereinigen ihm nicht gelungen ist. Die beiden Stammelternpaare sind bei ihm Albrecht Walther, verheiratet mit Ursula Buchli (von Hoessli irrtümlich als U. Bühler bezeichnet), und Hans Gartmann, verheiratet mit Ursula Walther. Indessen vermutet er bereits einen einzigen Ursprung, kann aber nicht nachweisen, daß es sich bei den beiden Walther um Vater und Tochter handelt. Immerhin braucht er bereits den Ausdruck «Bluterfamilie von Tenna» und glaubt sich aus verschiedenen Gründen – weit zurückreichender Stammbaum, gleiche Namen (Walther), Vorkommen im gleichen Dorf usw. – zum Schluß berechtigt,

«... daß alle Bluter von Tenna einen gemeinsamen Ursprung haben» [23: p. 30].

Dann beschäftigt sich der Autor auch mit den Vererbungsgesetzen, welche sich in seinem großen Stammbaum geltend machen. Da aber dieser, wie sich später herausstellen wird, doch noch unvollständig ist und einige schwerwiegende Fehler enthält, kommt Hoessli zu einer ganz eigenen Vererbungsregel [23: p. 37]:

«Die Vererbung der Haemophilie geschieht nicht selten vom Vater durch die Tochter auf die Enkel (männlich); ebenso häufig ist die Vererbung von der Mutter durch die Tochter auf die Enkel (männlich) und am seltensten vom Vater direkt auf den Sohn.»

Sie stimmt weder mit dem Gesetz von Nasse noch mit jenem von Lossen überein; immerhin sind auch bei Hoessli alle manifesten Bluter männlichen Geschlechts. Der Erwähnung wert ist die von ihm geforderte Erweiterung des Begriffes Konduktor auch auf männliche Bluter, da auch diese eine ziem-

lich starke Vererbungsfähigkeit besäßen und durch ihre Töchter das Leiden auf spätere Nachkommen übertrügen.

Es war dann die Schwiegertochter von Anton Hoessli, Tabitha Hoessly-Haerle, welche seine Arbeit fortsetzte, die Stammtafeln nachführte und berichtigte. Sie hält den rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbgang des Leidens für erwiesen und bestätigt die Richtigkeit der Nasseschen Regel für den Bluterstamm von Tenna, korrigiert also ihren Schwiegervater. Daneben prägt sie den Begriff des «rudimentären Bluters», weil sich in einzelnen Linien des Stammbaumes eine deutliche Abschwächung der Blutungsneigung geltend mache, weshalb das Leiden nur noch sporadisch und in schwächerer Form, eben rudimentär auftrete. Echte weibliche Hämophilie (homozygot kranke Frauen) sei im Tennaer Stammbaum während neun Generationen kein einziges Mal vorgekommen. Anderseits spricht Frau Hoessly von «weiblichen Partialblutern» und meint damit heterozygote Frauen mit Neigung zu Uterus-, Lungen-, Zahnfleisch- und Hautblutungen. Sie habe acht solcher Fälle festgestellt und erklärt sie mit einer unvollständigen Überdeckung des kranken Gens durch das gesunde, eine Erklärung, die auch bei andern Autoren zu finden ist.

Es gelingt der Autorin, und das ist ihr großes Verdienst, die Vermutung von Anton Hoessli, es gebe wahrscheinlich in Tenna nur einen einzigen Bluterstamm, zu beweisen und gleichzeitig den von ihrem Schwiegervater aufgestellten Stammbaum von 1885 insofern zu korrigieren, daß keine direkte Vererbung vom Blutervater auf seinen Sohn mehr angenommen werden muß, womit auch wieder die Regel von Nasse ihre volle Bestätigung findet. – Die entscheidenden Stellen seien auch hier aus dem Original zitiert [24]:

«Die Eltern des im Tennaer Kirchenbuch erstgenannten Bluters, Samuel Walther, waren der 'Amman Albrecht Walther', der 1669 mit Urschla Buchleri (nicht Bueleri) kopuliert wurde. (Das Kirchenbuch beginnt mit dem Jahre 1666) ... 'Amman Albrecht Walther' starb 1684 im 36. Jahre. 'Er ist nit lange krank gelegen', heißt es im Tennaer Kirchenbuch. Dies läßt gewiß nicht darauf schließen, daß er ein Bluter war, so daß die Annahme Hoessli's im alten Stammbaume, der Bluter Samuel Walther habe seine Bluteranlage vom Vater ererbt, auch in dieser Hinsicht nicht begründet ist ...

Die Walters sind in späteren Geschlechtern als 'von Tenna und von Safien' eingetragen. Daß sie in Beziehung zu Safien standen, erweist sich auch aus der Herkunft der beiden Frauen des Bluters Samuel Walters, die beide aus Safien stammten. Auch eine Schwester dieses Bluters hat sich nach Safien verheiratet.

Mit diesem Hinweis auf Safien forschte ich dort in den Kirchenbüchern nach. Diese sind leider erst von 1692 an geführt und dann auch nur zum Teil erhalten. Ich fand als einzige Erwähnung des Namens Walter das schon im ersten Stammbaum von 1885 genannte Todesdatum der Ursula Gartmann-Walter und als neu nur die Verheiratung der Bluterschwester Barbla Walter nach Safien. Andere dieses Namens fand ich nicht. Hingegen kommt der Name Buchli sehr häufig vor.

Nun finden sich aber in einem Safier Zinsenregister von 1502 die Namen der Zinsmeier der 13 dem Kloster Cazis gehörenden und hinten im Tale gelegenen Höfe. Da finden wir zweimal den Namen Walter genannt ... Ebenso finden wir mehrere Zinsmeier mit dem Namen Buchli, nämlich ... Diese Höfe sind von den sogenannten 'dütschenlüten', den Wal-

sern besiedelt worden, die nach R. Hoppeler 'mit fast absoluter Sicherheit vom Rheinwald her' seit der Wende des 13./14. Jahrhunderts die oberste Talstufe Safiens besiedelten.

... Die Namen Walter und Buchli, der Zinsmeier des obgenannten Registers von 1502, sind also Namen von Walser Siedlern. Somit wäre der Beweis erbracht, daß die Abstammung des ersten bekannten Bluters, Samuel Walter, von Vater- sowie auch von Mutterseite her 'walserisch', d. h. germanisch ist.

Woher aber haben diese Walser Siedler ihre Hämophilie? Dies bleibt wohl vorerst noch eine offene Frage ...

Aus der 1669 geschlossenen Ehe des 'Amman Albrecht Walter' und der 'Urschla Buchleri' gingen sechs Kinder hervor, drei davon starben im frühesten Alter, die andern drei sind Überträger der Krankheit, nämlich die beiden Töchter Barbla (geb. 1672) und Ursula (geb. 1678) und der Sohn Samuel (geb. 1676). Von diesen drei Geschwistern stammen sämtliche noch lebende Bluter dieser Familie ab. Ich zerlege dementsprechend den ganzen Stammbaum in drei Teile, nämlich:

1. Nachkommen der Barbla Hunger-Walter (Safien);
2. Nachkommen des Samuel Walter (Tenna);
3. Nachkommen der Ursula Gartmann-Walter (Tenna).

Es handelt sich demnach um die Nachkommen dreier Geschwister, zweier Schwestern als Konduktoren und eines Bruders der Bluter ist.

In A. Hoessli's Tennaer Stammbaum von 1885 fehlt die ganze Deszendenz der Barbla Walter, da außer ihrem Geburtsdatum nichts von ihrem Schicksal bekannt war. Ferner wurde Ursula Gartmann-Walter als 'nicht identisch' mit der Tochter Ursula des 'Amman Albrecht Walter' und der 'Urschla Buchleri' angesehen, da diese im Totenregister von Safien-Platz unter dem Jahre 1757 'als ledig gestorben' eingetragen sei. Hoessli nahm deshalb zwei Personen gleichen Namens an ...»

In den weitern Ausführungen legt Tabitha Hoessly dar, warum sie gerade diese Identität als erwiesen betrachte. Es sei in den Registern nur eine einzige Ursula Walter zu finden; Witwen seien häufig mit ihrem Mädchennamen im Totenregister eingetragen, so z. B. auch die Schwester Barbla als «Barbla Walterin, aetatis 75» und nicht als «Hungerin»; sie habe ihre Kinder dem Brauch[6] gemäß getauft, nämlich ihrer ältesten Tochter gab sie den Namen ihrer Mutter, dem zweiten Sohn aber jenen des Großvaters mütterlicherseits. Daraus ergibt sich die Folgerung [24]:

«... Barbla, Samuel und Ursula Walter sind Geschwister und ihre Eltern, der 'Amman Albrecht Walter' und 'Urschla Buchleri', sind das allgemeine Stammelternpaar aller Tennaer Bluter!

Diese wohl einwandfreien neuen Feststellungen bedingen eine nicht unwesentliche Richtigstellung der Mitteilungen Anton Hoessli's über die Abstammung der Bluter von Tenna. Was das Stammelternpaar Albrecht Walter und Urschla Buchli betrifft, so muß die *Frau* und nicht der Mann als Überträger der Hämophilie angesehen werden, entgegen der Annahme im alten Stammbaum ...»

Damit wird auch die von A. Hoessli postulierte direkte Vererbung vom Blutervater auf den Sohn, von Albrecht Walter auf Samuel Walter, abgelehnt, ohne eigentlichen Beweis allerdings; aber alle maßgebenden Autoren lehnten eine solche Vererbungsart einmütig ab, schreibt T. Hoessly.

[6] In der Regel wurde der erste Sohn nach dem Großvater vs, der zweite nach dem Großvater ms getauft; entsprechend das erste Mädchen nach der Großmutter ms, das zweite nach jener vs.

Zur gleichen Zeit (1930) veröffentlichte auch H. Schloessmann seine Monographie, der sich darin, was den Stammbaum von Tenna betrifft, auf den Zürcher Professor Ernst Hanhart[7] beruft, denn dieser hat ebenfalls Studien über die Bluter von Tenna getrieben und den Stammbaum fortgeführt, kam aber offenbar nicht zu den gleichen Resultaten. So gebe es im Tennaer Blutergeschlecht keine blutenden Frauen, was T. Hoessly in einem Nachwort bestreitet mit dem Hinweis auf die von ihr angeblich nachgewiesenen 'Partialbluterinnen'; ebenso sei Hanharts Behauptung, es gebe dort keine Gelenkblutungen, unrichtig. Zu diesen divergierenden Ansichten liest man Jahrzehnte später bei Moor-Jankowski [40]:

«Hoessly-Haerle ist von allen Autoren die erste gewesen, für den Tenner Stammbaum das Vorkommen von 'weiblichen Partialblutern' und von 'rudimentären Blutern' anzunehmen, eine Stellungnahme, die wir als völlig unbegründet betrachten und durchwegs ablehnen müssen ...

Bei der Suche nach einer genetischen Erklärung der von ihr eingeführten 'Partialbluterinnen' und 'rudimentären Bluter' entwickelt die Autorin seitenweise eigene Vererbungsformeln, die weder mit den Tatsachen, die schon den Autoren des 19. Jahrhunderts bekannt waren, noch mit den Erkenntnissen der Genetik in Einklang zu bringen sind ...»

Neben diesem nicht gerade schmeichelhaften Urteil wird ihr aber das Verdienst zugesprochen, Anton Hoesslis Stammbäume von 1885 zu einem einzigen vereinigt, so ziemlich alle zu ihrer Berichtszeit lebenden Bluter aus dem Stamm von Tenna erfaßt und den 1872 von Cantani[8] beschriebenen und behandelten Bluter Christian O. endlich in den Tennaer Stammbaum eingereiht zu haben. Anderseits suchten die nämlichen Autoren eine Erklärung für die Unstimmigkeiten in Schloessmanns Monographie, soweit sie die Blutersippe von Tenna betreffen. Einmal seien offensichtliche Druckfehler vorgekommen, andere Unzulänglichkeiten fänden ihre Erklärung durch Prof. E. Hanhart selber [40]:

«Ich wünsche nur insofern zitiert zu werden, als die Angaben von Schloessmann, die er auf Grund eines Briefes von mir machte, korrigiert werden müssen. Aus Rücksicht auf Frau Dr. Hoessly habe ich meine seinerzeitigen Untersuchungen in bezug auf diese Bluter-Gruppe nicht publiziert, sie sind nun auch längst überholt.»

Damit ist die neueste und wohl auch die gründlichste Arbeit über den größten bekannten Bluterstamm bereits genannt [40]. Der Autor und seine Mitarbeiter stützten sich nur auf Originalquellen, benützten also keine über Tenna bereits publizierten Arbeiten, was ihnen ermöglichte, die früheren Veröffentlichungen an Hand ihrer neuen Nachfahrentafeln zu vervollständigen oder zu korrigieren. Erstmals verwandten sie zur genauen Diagnose und Differentialdiagnose gerinnungsphysiologische Laboruntersuchungen, nachdem ein diesbezüglicher Versuch von Tabitha Hoessly-Haerle am Widerstand der Pro-

[7] E. Hanhart (geb. 1891) war Dozent für Konstitutions- und Vererbungslehre in Zürich.
[8] Cantani (1837–1893) war ordentlicher Professor und Direktor der zweiten medizinischen Klinik in Neapel.

banden gescheitert war. Die Arbeit darf als die umfassendste, fundierteste und damit auch objektivste Untersuchung über eine Blutersippe betrachtet werden. Neben der Aufstellung des Stammbaumes mittels eines ausgeklügelten Frageschemas wurden auch Untersuchungen über Fertilität und Sterblichkeit angestellt sowie über eine mögliche Kopplung des Hämophilie-B-Gens[9] mit einer Farbsinnanomalie und mit einer konnatalen Geruchssinnanomalie, was negative Resultate ergab. In einem eigenen Abschnitt prüften die Autoren die klinischen Merkmale und deren Zusammenhang mit den gerinnungsphysiologischen Daten, worauf in diesem Kapitel aber nicht einzugehen ist. Die wichtigsten erbbiologischen Resultate der mit allen möglichen Daten versehenen Arbeit sind hier aus der «Zusammenfassung» zitiert:

«Bei den gerinnungsphysiologisch untersuchten 11 sicheren und 33 möglichen Konduktorinnen wurden keine Gerinnungsstörungen gefunden. Für die möglichen Konduktorinnen wurde die jeweilige Wahrscheinlichkeit in % für das Vorhandensein des Hämophiliegens von S. Rosin berechnet ... Im Lichte der Ergebnisse unserer Nachforschungen kann das Vorkommen von uns unbekannten Seitenlinien der Bluter von Tenna abgelehnt werden; eine gemeinsame Abstammung mit den Blutern im Sernftal, Glarus, ist als zweifelhaft zu bezeichnen ...

Über etwaige haemophile Vorfahren des ersten bekannten Stammelternpaares des Tenner Bluterstammes gibt es keine Quellenangaben oder Nachrichten. Wir müssen die Frage offen lassen, ob Ursula Buchli bereits haemophile Vorfahren hatte; andernfalls wäre die Mutation bei ihr erfolgt, was wir nach den von uns angestellten Überlegungen für wahrscheinlicher halten. Wir können demnach (mit einiger Sicherheit) annehmen, den ganzen Bluterstamm von Tenna mit den 55 erblichen Blutern vollständig erfaßt zu haben ...»

Während andere Autoren, unter ihnen T. Hoessly, A. Fonio und M. A. Pianta – von den beiden letzteren wird gerade anschließend die Rede sein – eine Blutungsneigung der heterozygoten Konduktorinnen als erwiesen annehmen, lehnt sie Moor-Jankowski noch strikte ab, läßt aber für die Zukunft diese Möglichkeit durchaus offen, wenn er abschließend schreibt:

«Immerhin sollten die Angaben mehrerer Autoren über die Konduktorinnen mit Blutungserscheinungen, zum Teil auch multipler Art, nicht übergangen werden. Nachdem nun das Fehlen jeglicher mit den heutigen Mitteln erfaßbaren Blutungsbereitschaft bei den heterozygoten Konduktorinnen aus dem Tenner Bluterstamm mit mittelschwerer Form der Haemophilie B festgestellt wurde, sollten auch bei Bluterstämmen mit anderen Formen der Haemophilie klinische und gerinnungsphysiologische Untersuchungen durchgeführt werden.»

Ist es Zufall, wenn S. Rosin, einer der Mitarbeiter von Moor-Jankowski, einige Jahre später mit zwei Kollegen eine Arbeit veröffentlicht, worin es um die Möglichkeit der Erfassung von heterozygoten Konduktorinnen geht? Es wird über die mit einer neuen gerinnungsphysiologischen Methode gemachten Ergebnisse berichtet, die man bei der Untersuchung einer Anzahl Konduktorinnen aus verschiedenen Bluterstämmen, unter andern auch demjenigen von Tenna, erhalten hat und welche gestatten, Überträgerinnen der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit zu erfassen. Nicht wenige der untersuchten Konduktorinnen gaben klinische Symptome an, worüber folgendes zu lesen ist [20]:

[9] Vgl. Kapitel über die Gerinnung: Entdeckung der Hämophilie B, S. 85.

«Die klinischen Symptome ... waren meist milder Natur. Am häufigsten waren verstärkte Periodenblutungen, Hämorrhagien nach Zahnextraktionen, Tendenz zu Ekchymosenbildung, Epistaxis und Nachblutungen nach Verletzungen, Operationen und Geburten. Diese Beschwerden entsprachen denjenigen der milden Hämophilieformen ...»

Damit haben schließlich wieder jene Leute Recht bekommen, die seit jeher für eine gewisse Blutungsneigung der heterozygoten Anlageträgerinnen plädiert hatten.

Mit der Genealogie der Bluter von Tenna haben sich auch Anton Fonio (1881–1968) und sein Bündner Landsmann Marc Antonio Pianta beschäftigt. Pianta schrieb 1953 über die Bluterstämme im Kanton Graubünden eine Dissertation [47], in welcher er über zwei neuentdeckte Bluter des Stammes Pool-Pool aus Soglio, von Fonio erstmals aufgestellt, berichtet und sich mit den letzten zwei Generationen des Tennaer Stammbaumes beschäftigt, ohne allerdings für die Erbforschung Wichtiges mitteilen zu können; er gibt selber zu, nicht alle Nachkommen erfaßt zu haben.

Der 1968 in hohem Alter verstorbene Professor Anton Fonio hat sich ein halbes Jahrhundert lang mit Hämophiliefragen beschäftigt. Zu seinem Lebenswerk wird im Kapitel über die Gerinnungsphysiologie noch einiges zu sagen sein. Er hat aber zweifellos auch um die Genealogie große Verdienste. Zwar vertritt er keine eigene Vererbungstheorie, hat aber selber viele noch unbekannte Bluter entdeckt und ihre Stammbäume aufgestellt, wenn es sich nicht um sporadische Fälle handelte. Erwähnenswert sind vor allem der Stamm Pool-Pool aus Soglio im Kanton Graubünden [14d] und die Berner Bluterstämme [15] nebst vielen Einzelfällen. Für die Berner Bluter treffe in der Mehrzahl der Fälle die Lossensche Erbregel zu. Immer hat Fonio die Ansicht vertreten, daß heterozygote Konduktorinnen eine verstärkte Blutungsneigung zeigen können; homozygote weibliche Bluter hält er für unwahrscheinlich. Er beschreibt folgenden Fall [14e]:

«Der Berner Stammbaum Loosli-Ryser, ausgezeichnet durch eine außerordentlich große Mortalität, weist aber einen Fall weiblicher Hämophilie auf. Nach exaktesten Erhebungen und «Kreuzverhören» bin ich zum Schluß gekommen, daß das Mädchen Klara Stucker als hämophil bezeichnet werden muß. Sie starb im Alter von drei Jahren nach einer geringfügigen Schnittverletzung eines Fingers, 3 Tage nach dem Trauma, an Verblutung. Die Angehörigen bestätigten mir übereinstimmend die Vorgänge beim Tode, so daß an dieser Tatsache nicht gezweifelt werden kann, trotzdem ein Arzt nicht zugezogen wurde. Die Abstammung aus typischer Bluterfamilie mit zahlreichen Blutern spricht entschieden für die Diagnose der Hämophilie ... Ein Onkel des Mädchens ist Bluter, zwei weitere sind an hämophilen Blutungen gestorben, ein Bruder der Konduktorgroßmutter war Bluter, 4 Schwestern der Großmutter sind Konduktorinnen, ein Vetter des Mädchens ist Bluter, sein Bruder starb an einer Hämophilieblutung, eine Schwester der Mutter ist Konduktor ... Nach meiner Auffassung besteht hier die Diagnose der Hämophilie zu Recht. Die Blutungen weisen hämophilen Charakter auf, und namentlich sprechen die Blutergelenke dafür, so daß auch in Anbetracht der Zugehörigkeit zu einem hämophilen Stammbaum mir diese Diagnose gesichert erscheint ... Es handelt sich bei beiden Fällen (Fonio hatte noch einen zweiten Fall angeführt. Verf.) weiblicher Hämophilie nicht um homozygote Bluterinnen (X'X'), sondern höchstwahrscheinlich um heterozygote (X'X), bei welchen, wenn wir die Annahme

der Hämophilie mit der erbbiologischen Erklärung in Einklang bringen wollen, angenommen werden kann, daß die kranke Anlage des X′-Chromosoms durch die gesunde des X-Chromosoms nicht überdeckt wurde ...

Offenbar können alle quantitativen Übergänge von der vollständig fehlenden Überdeckung (totale weibliche Hämophilie) bis zur kaum bemerkbaren vorkommen. Beim nichtblutenden Konduktor ist die Überdeckung vollkommen ...»

1949 erscheint eine Arbeit über die sporadische Hämophilie in der Schweiz [14f] mit 24 Stammbäumen, in denen seit mehreren Generationen in der Aszendenz des Konduktors keine Bluterfälle nachweisbar sind. Fonio teilt diese Stämme ein in solche mit nur einem Blutersohn und solche mit mehreren Blutern in der gleichen Geschwisterreihe. Auf Grund der Untersuchungsergebnisse kann er bestätigen, daß sich die sporadische Hämophilie von der hereditären nur gerade in erbbiologischer Hinsicht unterscheidet. Er geht der Frage nach, wie sporadische Fälle entstehen können, ob durch eine erstmalige Mutation oder durch das plötzliche Manifestwerden einer seit Generationen klinisch unbemerkt gebliebenen latenten Hämophilie, welch letzteres ja auch bei der hereditären Hämophilie bekannt sei.

«Bei den Bluterstämmen mit nur einem Blutersohn ohne Blutungsbereitschaft seines Konduktors ist die Annahme einer erstmaligen idiokinetischen Mutation des Blutersohnes gegeben.

Bei Vorkommen von mehreren Blutersöhnen der gleichen Geschwisterreihe dagegen ist die Annahme einer solchen idiokinetischen Mutation, die gewissermaßen explosionsartig alle Blutersöhne zugleich befallen sollte, unwahrscheinlich. Hier muß vielmehr angenommen werden, daß die Mutation den Konduktor selbst befällt, der dann die neue hämophile Erbanlage auf seine Blutersöhne überträgt» [14f].

Ein früher von ihm selber als zutreffend erachtetes Unterscheidungsmerkmal, daß nur Angehörige eines hereditären Bluters eine verlängerte Gerinnungszeit aufweisen, nicht aber jene eines sporadisch Erkrankten, muß Fonio wieder fallen lassen, weil sein Doktorand Tobler habe nachweisen können, daß auch die Familienangehörigen eines sporadisch Hämophilen die erwähnte Gerinnungsstörung zeigen könnten. Fonio postuliert deshalb eine erweiterte Definition[10] für die sporadische Hämophilie [14f]:

«So muß der Begriff der sporadischen Hämophilie nach unseren Forschungen dahin erweitert werden, daß nebst dem Vorkommen eines einzigen Bluters in Stämmen, die bis dahin seit mehreren Generationen keine Bluter aufwiesen, auch mehrere Blutersöhne der gleichen Geschwisterreihe auftreten können, und daß bei einem Teil der Konduktoren sich eine Blutungsbereitschaft, wie bei den erblichen Stämmen, nachweisen läßt.»

Die 24 sporadischen Bluterstämme, von denen er 13 selber entdeckt hat, trägt Fonio [14f] in einer Schweizer Karte ein,

«... welcher entnommen werden kann, daß das Vorkommen der sporadischen Bluter in der Hauptsache nördlich des Voralpengebietes anzutreffen ist, von Genf bis Romanshorn, während das Alpengebiet, mit Ausnahme von Brissago und St. Triphon im Kanton Waadt, frei von sporadischen Blutern ist, desgleichen das Juragebiet mit Ausnahme vom Blauen südlich von Basel.»

[10] Vgl. Kapitel über die Gerinnung, S. 73ff.

In kurzen Abständen folgen sich Fonios Publikationen, von denen sich die Mehrzahl mit klinischen, therapeutischen und vor allem gerinnungsphysiologischen Fragen der Hämophilie befaßt. 1954 erscheint eine neue Übersicht über die Bluterstämme in der Schweiz [14g], die aber leider nicht sehr sorgfältig zusammengestellt worden ist, weil sie sich offenbar auf zum Teil ungenaue Angaben stützt oder solche nicht korrigiert; so z. B. werden beim Tennaer Stamm bloß acht lebende Bluter aufgeführt statt deren dreizehn [41]. Weil mit den teilweise falschen Zahlen Fonios weitere Berechnungen angestellt worden sind, wie jene der hämophilen Mutationsrate der Schweiz, ergaben sich weitere Ungenauigkeiten.

1961 veröffentlicht unser Autor eine neue Bluterkarte der Schweiz [14k] mit 33 hereditären und 48 sporadischen Stämmen, erhebt aber keinen Anspruch auf Vollständigkeit der Eintragungen. Angegeben ist jeweils der Standort eines Stammes, nicht aber jener der einzelnen Familien, da diese in der ganzen Schweiz und teilweise im Ausland (USA) niedergelassen seien. In einer zusammenfassenden Übersicht der Eintragungen heißt es:

«In den Städten mit größeren Einwohnerzahlen, mit Ausnahme von Basel und Luzern, sind die Bluterstämme gewissermaßen 'massiert', so in Zürich, Bern, Genf und Yverdon. Recht zahlreich sind die Stämme im Aaretal von Bern bis Aarau. Im Kanton Freiburg finden sich 7, im Graubünden desgleichen, im Rhonetal 6 Stämme. Vereinzelte Stämme kommen in den übrigen Teilen der Schweiz vor, so in Basel-Stadt, im Jura, im Berneroberland und in den Kantonen Luzern, Zug, Nidwalden und Tessin.

Bei allgemeiner Übersicht finden sich die meisten Bluterstämme in der Westschweiz, in der Ostschweiz, in der Stadt Zürich und im Kanton Graubünden, während die Zentralschweiz am wenigsten Bluterstämme aufweist.»

Der neben Tenna bekannteste Schweizer Bluterstamm ist jener von Wald im Kanton Zürich, der 1880 von Hans Stahel (1855–1886) erstmals beschrieben worden ist [60]. Neben dem Stammelternpaar Erhard Heusser und Susanne Keller, von denen er keine Daten ermitteln konnte, ihr Geburtsjahr aber zwischen 1750 und 1760 vermutet, gibt es noch vereinzelte Fälle, welche der Autor in keinen Zusammenhang mit der Familie Heusser bringen kann. Er hält aber einen einzigen Stammbaum für wahrscheinlich. Das genannte Elternpaar hatte vier Töchter, in deren Nachkommenschaft Bluterfälle recht häufig gewesen seien, im ganzen 24 in der zweiten und dritten Generation, d. h. alle männlichen Nachkommen des Stammelternpaares. Für die Erbforschung besonders interessant ist der von Stahel angeführte männliche Konduktorfall Kindlimann, welcher der sonst gültigen Lossenschen Erbregel zuwiderlaufe. Man vermutet, daß sich Stahel ausschließlich auf mündliche Angaben stützte und diese nicht mit den alten Kirchenbüchern verglich, weshalb er zu diesem eigenartigen Erbgang eines männlichen Konduktors gekommen ist und auch die Stammtafeln des Paares Heusser-Keller nicht weiter zurückverfolgen konnte.

Die Klärung dieses Bluterstammes gelingt dann 1934 Hans Pfenninger [46],

nachdem sich schon vorher Professor Hanhart in Zürich mit diesem ungewöhnlichen Vererbungsfall beschäftigt und vermutet hat, der betreffende Blutersohn Jakob Kindlimann habe die Krankheit nicht von seinem Blutervater, sondern von seiner Mutter geerbt, welche wahrscheinlich mit der Familie ihres Mannes verwandt und daher Konduktorin gewesen sei. In diesem Fall handelte es sich um eine Bluter-Konduktor-Ehe. Diese Hypothese hat Hanhart an Schloessmann mitgeteilt, welcher sie 1930 in seiner Monographie veröffentlichte [56: p. 137]. Pfenninger dagegen kann jetzt nachweisen, daß zwischen den Eltern dieses Jakob Kindlimann mit Sicherheit keine verwandtschaftlichen Bande bestanden haben; aber auch den von Stahel vertretenen männlichen Konduktorfall vermag er mit stichhaltigen Argumenten abzulehnen; die Vererbung im Stamm von Wald folge genau dem Nasseschen Gesetz.

Die bereits von Stahel geäußerte Vermutung, alle Bluterfälle von Wald gehörten einer einzigen hämophilen Familie an, deren Stammeltern ziemlich weit zurücklägen, wird durch die Untersuchungen Pfenningers zur Gewißheit [46]:

«Es gelang mir, in der dreizehnten Generation die Vererbungsfäden in einer Familie zu vereinigen. Die Stammeltern sind: Hans Honegger aus Goldbach und Kathrin Spörri, geb. um 1550.»

Die Vereinigung der verschiedenen Familien zu einem einzigen Stamm gelingt dem Autor durch kritischere Beurteilung der Fälle und durch Nachforschungen in Kirchen- und Zivilstandsbüchern, eine Methode, die sich ja auch beim Stamm von Tenna bestens bewährt hat. So bleiben beispielsweise von den 24 Blutern aus dem Stamm Heusser-Keller (nach Stahel) noch 7 wirkliche Bluter übrig. Auch die von Stahel genannten Einzelfälle lassen sich in die Stammtafel einordnen. Je weiter zurück aber die Nachforschungen getrieben werden müssen, um so schwieriger werden sie; oft kann man nur mit gutem Spürsinn und großer Kombinationsgabe den vorhandenen Quellen die gesuchten Daten entlocken. Ein Beispiel dafür gibt Pfenninger bei der Besprechung seines Stammes A., der bis ins 16. Jahrhundert zurückgeht, also um rund hundert Jahre weiter zurückreicht als die große Blutersippe von Tenna [46]:

«Die Erforschung des Stammes A an Hand der Kirchenbücher führte mich zur Familie Wilhelm Honegger, geb. 1580, cop. mit B. Reimann. Für die Stämme B bis E fand ich als Stammfamilie Judith Honegger, Geburtsdatum unbekannt, kopuliert im Jahre 1597 mit Felix Hess. Darüber, daß diese beiden Familien blutsverwandt sind, besteht wohl kein Zweifel. Ich nehme sogar an, daß Wilhelm Honegger, geb. 1580, und Judith Honegger Geschwister waren. Absolut beweisen kann ich diese Annahme nicht, weil ich den Eintrag der Geburt von Judith Honegger in keinem Kirchenbuch finden konnte. Dafür stützen folgende Tatsachen meine Annahmen:

1. Sowohl Wilhelm Honegger wie auch Judith Honegger stammen aus Goldbach. Goldbach ist ein Gehöft, und zwar ein einzelnes Haus, das heute zur Gemeinde Rüti gehört. Wie aus den Kirchenbüchern der Gemeinde Wald ersichtlich ist, muß im sechzehnten Jahrhundert die politische, bzw. die kirchliche Zugehörigkeit dieses Gehöftes gewechselt haben, denn es finden sich in den Kirchenbüchern von Wald Eintragungen von Geburten der

Familie Honegger in Goldbach mit der Bemerkung 'zu Dürnten gehörig'. Ich vermute, daß Goldbach ursprünglich zu Dürnten zählte, daß aber die Leute in die näher gelegenen Kirchen Wald oder Rüti gingen und deshalb auch dort ihre Kinder taufen ließen. Wahrscheinlich waren sie darin nicht ganz konsequent, sondern ließen sich in Rüti trauen und zeigten die Geburten ihrer ersten Kinder bei jenem Pfarrer an. Die spätern Geburten wurden nach Wald gemeldet. Da aber die Kirchenbücher von Rüti nur bis 1600 zurückgehen, lassen sich die Geburten vor dieser Zeit nicht mehr kontrollieren.

2. Der Altersunterschied der beiden Personen kann nicht groß sein. Wilhelm Honegger ist 1580 geboren. Judith Honegger verheiratete sich im Jahre 1597, also muß sie mit größter Wahrscheinlichkeit zwischen 1567–1577 geboren sein.

Wir sind uns bewußt, daß der Beweis der Geschwisterschaft nicht absolut gelungen ist. Sollten entgegen unserer Auffassung Willy Honegger, geb. 1580, und Judith Honegger nicht Geschwister sein, so ist aber doch die Annahme zwingend, daß bei gleichen Namen und entsprechendem Alter, und im Hinblick auf den Umstand, daß es sich um ein isoliertes Gehöft, das nur von zwei Familien bewohnt wird, um nahe Verwandte gehandelt hat, beispielsweise um Geschwisterkinder. Dies darf geschlossen werden aus der Kenntnis der örtlichen Gepflogenheiten, indem diese einzelnen Höfe jahrhundertelang in derselben Familie bleiben.»

Weibliche Hämophilie und Teilbluter konnte Pfenninger nicht nachweisen. Ebenso sind die Resultate seiner Untersuchungen über die eventuelle Koppelung der Blutgruppeneigenschaften mit Hämophilie negativ.

Eine Ergänzung zu Pfenningers Stammbaum der Bluter von Wald veröffentlicht 1957 Waldemar Hasler zusammen mit einem neuentdeckten Bluterstamm von Ober-Ägeri im Kanton Zug [21]. Der Stamm von 1934 wird durch 9 neue Bluter vervollständigt, die alle Pfenninger noch nicht bekannt sein konnten; der genealogische Zusammenhang ist offenbar leicht herzustellen gewesen. Hasler macht natürlich auch gerinnungsbiologische Untersuchungen und findet, daß es sich um eine Hämophilie A handelt, und zwar um eine ausgesprochen schwere Form, beträgt doch die Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII weniger als 1% der Norm[11].

Eine recht leichte Form der Krankheit dagegen weist der Autor bei sämtlichen Blutern des neuentdeckten Stammes aus Ober-Ägeri nach. Er kann insgesamt 19 Bluter ausfindig machen. Für den milden Verlauf zeugt die Tatsache, daß einzelne Bluter von der hämophilen Belastung ihrer Familie gar nichts wissen, daß bisher kein einziger der erfaßten Bluter gestorben ist und daß sogar fünf Erbträger militärdienstpflichtig sind(!). Zum Teil haben sie schon ein beträchtliches Alter (bis 77 Jahre) erreicht. Auch hier handelt es sich um eine Hämophilie A, doch beträgt die Konzentration des Faktors VIII 1,5–9% der Norm, entsprechend dem milden Verlauf der Krankheit.

[11] Vgl. Kapitel über die Gerinnungsphysiologie, S. 68.

Wenn man heute über das Wesen der Hämophilie einigermaßen Bescheid weiß, darf dies nicht darüber hinwegtäuschen, daß eine jahrzehntelange Forscherarbeit nötig war, um die wesentlichen Punkte der Krankheitsursache zu eruieren. Dann wird uns klar, wie geheimnisvoll die Ätiologie der Hämophilie erst für die Ärzte des vorigen Jahrhunderts gewesen sein muß. Und es wird verständlich, daß sie sich an ein besonders auffälliges Merkmal klammerten, an die Heredität und den nicht ganz gewöhnlichen Erbgang. Doch bemühten auch sie sich immer wieder, die Hämophilie entweder in eine der bekannten Krankheiten zu integrieren oder ihr mit neuen Argumenten die Anerkennung als eigenständiges Leiden zu verschaffen. So überrascht es nicht, wenn im Laufe der Zeit viele Hypothesen über Ätiologie und Pathogenese dieser «erblichsten aller erblichen Krankheiten» (Grandidier) aufgestellt wurden und meistens auch wieder verschwanden, sobald neue Erkenntnisse sie gegenstandslos machten.

Bei der Durchsicht der Literatur fällt auf, daß man die Bluterkrankheit in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts meist in Zusammenhang mit andern Krankheiten sah, mit Zyanose oder Skorbut, häufig auch mit Gicht und Rheumatismus, wohl weil die Kranken mit Gelenkblutungen über ähnliche Beschwerden klagten und deutlich sichtbare Gelenkschädigungen aufwiesen. So meint Heinrich Christoph Rieken (1797–1875) anno 1829 [53]:

«Ich erkläre mir die Entstehung folgendermaßen: Bei der bekannten Erblichkeit der Gicht wird schon dem Keime des von gichtischen Eltern oder Voreltern abstammenden Embryo's eine gichtische Disposition eingepflanzt. Diese Disposition bildet sich nach den Gesetzen der lebendigen Productivität, welche nicht allein das Gesunde, sondern auch das Krankhafte forterzeugt, beim Wachsthum des Embryo's und Foetus weiter fort, und veranlaßt, vermöge der großen Affinität der Gicht zum Blute, der fortgesetzten Einwirkung des Gichtstoffes auf dasselbe, und umgekehrt der fortgesetzten Erzeugung dieses Stoffs im Blute selbst, schon während der Schwangerschaft bei der Frucht jene fehlerhafte Mischung desselben, welche die Neigung zu den Blutungen begründet ...»

J. L. Schoenlein ist schon viel skeptischer. Er hält sich, wenn er über die Ätiologie der Krankheit schreibt, an die bekannten Erbregeln und fügt am Schluß den unverbindlichen Satz an [59: p. 54]:

«... Was von der Behauptung zu halten sei, Phthisis oder Arthritis liege zu Grunde, wird die Zeit lehren.»

Anderseits hat aber schon 1816 Johann Friedrich Meckel (1781–1833) erstmals von der Möglichkeit einer Blutgerinnungsstörung, mangelhafter Gerinnbarkeit und Vitalität des Blutes, als Ursache gesprochen [39]. Dr. Nasse schließt sich ihm irgendwie an und hält die krankhafte Neigung zu Blutungen für eine

Folge falscher Blutmischung, die durch «Mangel an Fibrin- und Blutkügelchen» bedingt sei und Störung der Gerinnbarkeit und der Vitalität des Blutes zur Folge habe. Noch trennt er die Krankheit nicht eindeutig von der Zyanose ab.

Es interessiert hier selbstverständlich besonders, ob in den ersten Berichten aus der Schweiz etwas Neues zum Ursprung der Krankheit zu finden ist. Nein, für die Schweizer Ärzte dieser Zeit ist sie ebenso ein Rätsel wie für die meisten ihrer ausländischen Kollegen. L. Grandidier, dem bekanntlich Dr. Vieli seine Beobachtungen mitgeteilt hat, schreibt in seiner Monographie von 1855 [17a: p. 20]:

«Über die erste Entstehung der Krankheit in Tenna ist nichts Sicheres bekannt, dieselbe ist in die Nacht der Mythe gehüllt, und als Thatsache steht nur fest, daß sich seit etwa 1770 die hämorrhagische Diathese zuerst in zwei verschiedenen, nicht miteinander verwandten, dortigen Familien gezeigt hat, welche noch jetzt als die zwei Hauptstammlinien zu betrachten sind ... In Tenna selbst aber herrscht folgende Sage über den Ursprung der dortigen Bluterkrankheit: Ein junger Mensch daselbst wurde einst wegen Diebstahls nach Karl's V. peinlicher Halsgerichtsordnung, die in den freiherrlichen Republiken der drei Bünde allgemein als Criminalcodex galt, hingerichtet. Der Richter, welcher dem Verbrecher den Stab brach, war der Taufpathe des Delinquenten, und dieser soll im Augenblicke der Execution dem Pathen und seiner Nachkommenschaft ein bleibendes Unglück angewünscht haben.»

Grandidier selber will sich auf keine Theorie festlegen, wohl deshalb, weil er beim Studium der Literatur keine gefunden hat, welche allen andern überlegen gewesen wäre. Er stellt bloß fest, daß die wenigen ihm bekannten Blutanalysen es nicht gestatten, daraus einen Schluß zu ziehen, daß die Sektionsergebnisse meist negativ waren, wenn auch die manchmal festgestellte abnorme Dünnheit der Arterien vielleicht ein Hinweis sei, und daß es bestimmt neben den vererbten Fällen auch solche durch «primitive Genese» entstandene gäbe. Im Kapitel über die Theorie der Krankheit gibt Grandidier eine Aufstellung der geltenden Hypothesen [17a: p. 113]:

«Es lassen sich 5 Hauptansichten aufstellen:

I. Nach der mehr humoralpathologischen Ansicht ist ursprüngliche regelwidrige Beschaffenheit des Blutes, und zwar meist krankhafte Dünnheit und Dissolution und in der Folge dessen mangelhafte Vitalität die nächste Ursache, und zwar soll dieselbe entstehen:

1) in Folge angeborener Bildung, eines Stehenbleibens des Blutes auf einer niederen Bildungsstufe, einer Hemmungsbildung desselben.

2) in Folge bestimmt dyskrasischer Beschaffenheit des Blutes.

II. Nach der mehr solidarpathologischen Ansicht ist es verminderte oder ganz aufgehobene Contractionskraft, gleichsam ein paralytischer Zustand der Capillaren, bedingt durch angeborene Schwäche und gehinderte Entwicklung derselben.

III. Eine dritte Annahme ist sowohl mangelhafte Gerinnbarkeit des Blutes in Folge zu geringen Gehaltes an Fibrin und Blutkügelchen, als fehlerhafte Construction der Capillaren.

IV. Mangelhafte Innervation bedingt die Krankheit.

V. Virchow macht darauf aufmerksam, daß die Milz den Ausgangspunkt der allgemeinen hämorrhagischen Diathese bilden kann, und daß bei der ganzen Reihe der zu Hämorrhagien disponierenden Krankheitsformen, also dem Scorbute, der Blutfleckenkrankheit, den acuten Exanthemen und ihren malignen und putriden Formen, ferner bei den Malariakrankheiten, den Typhen, Chlorose und Amenorrhoe Erkrankungen der Milz häufig vorkommen ...»

Es ist interessant, daß damals die Beobachtung der verlangsamten Gerinnung zu einer Hypothese führte, welche die Störung in den Gerinnungsablauf verlegte, was sich ja später bestätigen sollte, hier aber mangels ausreichender physiologischer Kenntnisse falsch interpretiert wurde. Denn das Fibrin ist bei der Hämophilie nicht verringert, und die roten Blutkörperchen sind eher vermehrt.

G. J. Stoehr ist ein Anhänger der Ansicht II nach Grandidiers Aufstellung und glaubt auf Grund der ihm bekannten Arbeiten über diese Frage [62]

«... das Wesen der Haemophilie in einer angebornen mangelhaften Vitalität der Kapillargefäße, welche sie außer Stand setzt, dem, aus was immer für einer Ursache, entstandenen Turgor in irgend einem Theile, den nothwendigen Widerstand entgegenzusetzen, wodurch sie in Atonie oder sogar wirkliche Lähmung gerathen, und nun ein Durchsickern des Blutes, mit oder ohne Bersten ihrer Wände zulassen, welcher Zustand so lange dauert, als das überwiegende Moment des Turgors anhält, oder bis der Tod erfolgt, suchen zu müssen.

Von dieser Ansicht ausgehend, lassen sich nicht nur die Erscheinungen dieser Krankheit leicht erklären, sondern es ist auch das Zustandekommen der Blutstillung, wie sie von der Natur oder der Kunst herbeigeführt wird, einleuchtend.»

Zwei Jahrzehnte später ist Heinrich Reinert schon wieder viel skeptischer, denn noch keine der verschiedenen Ansichten sei stichhaltig begründet. Er schreibt über die Ursache der Blutungen [50]:

«... Es sind darüber bekanntlich verschiedene Ansichten aufgestellt worden, ohne daß die Begründer derselben strenge Beweise dafür zu liefern im Stande waren. Leider sind diese Ansichten wohl hauptsächlich daraus hervorgegangen, daß die einzelnen Beobachter Dieses oder Jenes sehr häufig neben der Neigung zu Blutungen vorfanden, und das letztere mit dem ersteren in Verbindung brachten, ohne, wie Virchow bemerkt, zu bedenken, daß es nichts nützt, ein Unbekanntes durch ein anderes Unbekanntes, das nur häufiger vorkommt, dem Verständniß näher führen zu wollen ... Obgleich man sich augenblicklich wohl mehr einer einzigen Erklärung der Krankheitsursache zuneigt, so geht doch aus den mehrfachen Versuchen hervor, daß dieselben auf einem schwankenden Boden aufgebaut sein müssen; und man kann wohl behaupten, daß man nicht mit Sicherheit das Wesen der Krankheit wird feststellen können, solange die Physiologie des Bluts, der Nerven und des damit im Zusammenhange stehenden Stoffwechsels nicht noch mehr ergründet ist, trotz der Fortschritte, die auch in der neueren Zeit geschehen sind.»

Trotz diesen kritischen Bemerkungen legt sich Reinert im Verlauf seiner Ausführungen dennoch auf eine der vielen Theorien fest, nämlich auf die mangelhafte Resistenz der Kapillaren, begründet diese aber nicht wie Stoehr mit dem erhöhten Turgor, was physiologisch nicht haltbar sei, sondern mit einem veränderten Nerveneinfluß auf die Gefäße [50]:

«... Ein sehr auffallendes und häufig nachweisbares Moment ist ein veränderter Nerveneinfluß auf die Gefäße, wie es auch häufig von Martin (Jenaische Annalen für Physiologie und Medicin, Bd. 2, 1850) beobachtet wurde, denn er sagt: 'mindestens bei einigen beförderten Schrecken, Furcht, Angst die Neigung zu den Blutungen, sodaß diese nach Verweisen oder leichten Strafen, welche den Blutern wegen Ungezogenheiten ertheilt waren, mit Sicherheit zu erwarten standen. Die sämmtlichen mir bekannten Bluter waren weder zu geistigen noch zu körperlichen Anstrengungen geeignet, ohne daß Blutungen zu befürchten gestanden hatten'. Ferner spricht für einen zu Grunde liegenden Nerveneinfluß das physiologische Experiment, wo bei Nervendurchschneidung oder auf irgend eine andere Weise verursachtem Nervenreize öfter eine vorübergehende oder länger anhaltende Herab-

stimmung der contractilen Elemente der Gefäßwände stattfindet, nachdem meistens eine kurz andauernde Zusammenziehung vorausgegangen ist ...»

Nach Ansicht des Basler Dozenten H. Immermann liegt der Hauptgrund in einer Gleichgewichtsstörung zwischen dem Blutvolumen und dem Fassungsvermögen der Gefäße, wenn auch andere Einflüsse sicher mitbeteiligt seien. In seinen Ausführungen über die Bluterkrankheit schreibt er zum Problem der Ätiologie [30a]:

«Die Hämophilie ist eine meist auf angeborener Anlage beruhende und meist zugleich auch habituell bestehende Form der hämorrhagischen Diathese, bei welcher die häufig stattfindenden und leicht hervorrufbaren Blutungen wahrscheinlich deswegen mit auffälliger Vehemenz, Hartnäckigkeit und Gefahrlichkeit verlaufen, weil ein meist angeborenes und habituelles Mißverhaltnis zwischen der Größe des Blutvolumens und der Capacität des Gefäßapparates vorhanden ist, welches eine ungewöhnliche Steigerung des Seitendrucks in dem letzteren zur Folge hat. Functioneller Erethismus des Herzens und Entwicklung der Herzmuskulatur können außerdem noch in manchen Fällen des Leidens bei der Entstehung der Blutungen sowie bei der Erzeugung ihrer abnormen, klinischen Verlaufsweise in sofern wesentlich betheiligt sein, als sie eine Neigung zu Fluxionen bei den betreffenden Individuen involviren; endlich kommen möglicherweise auch noch neurotische Einflüsse mitunter hinzu, um die permanente fluxionäre Diathese zeitweilig zu steigern.

Den Schwerpunkt der soeben versuchten Definition möchten wir jedoch unter allen Umständen in den *ersten* Satz derselben gelegt wissen und das congenitale Mißverhältnis zwischen Blutvolumen und Gefaßweite, oder wenigstens die congenital-bestehende *Anlage* zu einem solchen, für das weitaus wichtigste und hauptsächlichste, pathologische Element der Hämophilie unserseits erklären ...»

Hatte sich L. Grandidier 1855 damit begnügt, die verschiedenen Ansichten über die Entstehung der Krankheit darzulegen, ohne sich selber für eine zu entscheiden, macht er 1877 in der zweiten Auflage seiner Monographie den Versuch, ein klares Krankheitsbild abzugrenzen [17b]:

«Unter Hämophilie versteht man eine theils erblich, theils congenital vorkommende Krankheit, die sich hauptsächlich durch allgemeine hämorrhagische Diathese sowie durch Gliederschmerzen und Gelenkschwellungen äußert, und gewöhnlich das ganze Leben hindurch andauert. Es müssen bei der Begriffsbestimmung derselben gewisse wesentliche Punkte festgehalten werden, nämlich erbliche und congenitale Entstehung, Neigung zu heftigen und hartnäckigen theils spontanen, theils traumatischen Blutungen, die in der Regel das ganze Leben hindurch fortdauern und nicht an ein gewisses Organ gebunden sind, vielmehr aus den verschiedensten Körpertheilen eintreten, endlich Gelenkschwellungen und Gliederschmerzen.»

Erwähnenswert ist die Dissertation von W. Bokelmann, weil sie schon 1881 in bezug auf einen Teilaspekt der hämophilen Erkrankung Klarheit schafft, wird doch ein Zusammenhang zwischen Gicht oder rheumatischen Affektionen und den Blutergelenken abgelehnt [5]:

«... daß es in Zukunft unnöthig sein wird, die alte Annahme einer Verwandtschaft zwischen der Hämophilie und chronisch rheumatischen Affectionen fernerhin beizubehalten, daß vielmehr die Gelenkleiden der Bluter ausschließlich auf intraarticulären Blutergüssen beruhen.»

Langsam, aber stetig mehren sich die Kenntnisse. Einzelne vermeintliche Ursachen können ausgeschlossen werden. Aber bis man die eigentliche Patho-

genese erkennen wird, müssen noch Jahrzehnte vergehen, denn in der Gerinnungsphysiologie werden die großen Fortschritte erst nach dem ersten Weltkrieg gemacht, wenn auch der Berner Hermann Sahli (1856–1933) schon um die Jahrhundertwende Beweise für die Gerinnungsstörung erbringen kann, und der Engländer Thomas Addis (geb. 1881) bereits 1911 aus dem normalen Blutplasma ein Globulin gewinnt, das die verlängerte Gerinnungszeit von Hämophilieblut zu normalisieren vermag.

Doch vorläufig gehen die Meinungen, abgesehen von der Vererbungsfrage, noch weit auseinander. Rudolf Virchow glaubt auf Grund von Sektionsergebnissen, ein wesentliches, pathologisch-anatomisches Kennzeichen der Hämophilie sei die Hemmung der Gefäßbildung, während Wilhelm Koch, schon in der Frage der Heredität ein «enfant terrible», die Hämophilie mit dem Skorbut identifiziert und für eine Infektionskrankheit hält [32: § 136]:

«Ich meine, daß das Blut der Hämophilen durch die in anatomisch faßbarer Weise nicht veränderten Gefäßwände hindurchgeht, weil ihm bestimmte Toxine beigemischt sind, halte also die Hämophilie für eine Infektionskrankheit, und zwar, ihrer mit dem Skorbut übereinstimmenden Symptomatologie und Anatomie wegen, für die dem Skorbut gleiche Infektionskrankheit.»

Aber gerade diese Ansicht, die ja Koch nicht aus der Luft gegriffen, wenn auch sehr extrem formuliert hat, war schon ein Jahrzehnt vorher von einem Schweizer – im folgenden wird nur noch auf die Meinungen schweizerischer Autoren näher eingegangen – abgelehnt worden. Der Entdecker der Bluter von Wald, Hans Stahel, vermochte sich zwar nicht positiv zum Wesen der Hämophilie zu äußern, hegte aber doch folgende Vermutung:

«Über die Ursachen, die dieser Erkrankungsform zu Grunde liegen, wissen wir wenig Bestimmtes. Die Haemophilie ist nicht, wie der Scorbut, mit dem sie in dem Auftreten spontaner Blutungen große Ähnlichkeit hat, eine Krankheit der ärmeren Klasse, oder einer Klasse von Menschen, welche sich ausschließlich längere Zeit mit einer Speise behelfen müssen. Die Haemophilie findet sich bei Wohlhabenden und Armen ...» [60: p. 42].

«Das Wesen der Haemophilie: Selbstverständlich können wir von dem Wesen einer Krankheit im strengen Sinne erst dann reden, wenn wir die Ursache der Krankheit und den path. Proceß erkennen. Daß in diesem Sinne eine Definition der Haemophilie zur Zeit unmöglich ist, leuchtet ein, wenn man nur bedenkt, daß so viele Hypothesen geschmiedet werden konnten ...» [60: p. 45].

Stahel negiert nicht nur die Identität zwischen Hämophilie und Skorbut, sondern für ihn ist der Skorbut auch keine Infektionskrankheit, was aus obigem Text ziemlich eindeutig hervorgeht; selbst die heute feststehende Tatsache vom Skorbut als einer Ernährungsstörung ist hier schon mehr oder weniger klar erkannt.

1885 erscheint in Basel die schon im Kapitel über die Vererbung zitierte Dissertation von Anton Hoessli über die Bluter von Tenna. Auf Grund einiger Untersuchungen kritisiert er Dr. Vieli, dessen Berichte an Grandidier ihm natürlich bekannt sind [23: p. 9]:

«... Gegenüber Vieli muß ich aber entschieden das häufige Auftreten von Gelenkrheumatismus bestreiten ... Es hat sich in den betreffenden Fällen gewiß um nichts anderes, als um acute Schübe von Arthritis deformans, die man bei fast allen älteren Leuten in leichterem oder schwererem Grade antrifft, gehandelt. Scorbut und Purpura haemorrhagica sind auf Tenna unbekannte Übel. Wie gesund übrigens die Bevölkerung ist, mag man dem Umstand entnehmen, daß oft während eines ganzen Jahres kein Arzt die entlegene Ortschaft besucht...»

Hoesslis Absicht war, den Stammbaum des durch Vieli bekannt gewordenen Bündner Blutergeschlechts richtigzustellen und zu vervollständigen. Er will und kann aber nichts Neues über den Ursprung der Krankheit aussagen. Er ist in diesem Punkt sehr zurückhaltend und übernimmt nicht einfach eine der verschiedenen Ansichten, weil ihn offenbar keine überzeugen kann [23: p. 47]:

«Ebenso werde ich es wohlweislich unterlassen, mich über das Wesen der Haemophilie auszusprechen. Daß es sich um ein congenitales und hereditäres Leiden handelt, resp. daß die Krankheit auf einem Fehler der primären Anlage des Organismus oder eines Theiles desselben beruht, dürfte auch aus unserem Stammbaum unzweideutig sich ergeben; wo aber der Fehler sitzt, und welcher Art er ist, das ist wohl zur Stunde noch ein ungelöstes Problem. Es leuchtet aber auch ein, daß wir über das Wesen der Haemophilie nicht sowohl vom Kliniker, als vielmehr vom pathologischen Anatomen neuen Aufschluß erwarten dürfen. Dieser hätte es vielleicht auch bereits gethan, oder würde es wahrscheinlich in nicht zu ferner Zeit thun, wenn nicht die Leiche eines Bluters auf seinem Secirtische auch heute noch als 'rarissima avis' zu bezeichnen wäre.»

Die Tatsache, daß auch Hoessli die Lösung der Frage durch den Anatomen erwartet, macht klar, wie stark man zu dieser Zeit noch der Morphologie verhaftet war; gegenüber Forschern, die dann die Physiologie in den Vordergrund rückten, waren die Vorurteile entsprechend groß.

Einen wichtigen Platz in der Geschichte der Hämophilie nimmt der bekannte Berner Kliniker Hermann Sahli ein. Er erklärte als erster im Jahre 1905 klipp und klar, die Ursache der Krankheit liege in einer abnormen Blutbeschaffenheit, genauer in der mangelhaften Gerinnungsfähigkeit des Blutes; er stellte auch entsprechende Versuche an, um seine wirklich neue Theorie zu beweisen. Näheres über die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen Sahlis findet sich im nächsten Kapitel. Nachdem er in seiner Abhandlung «Über das Wesen der Hämophilie» vorerst auf die früher geltenden Hypothesen hingewiesen und auf das Widersprüchliche und Unbefriedigende daran aufmerksam gemacht hat, äußert sich Sahli wie folgt [55a]:

«Viel näher liegt es offenbar, wenn man ausgeht von der Schwerstillbarkeit der hämophilen Blutungen, dem charakteristischsten Symptom der Krankheit, anzunehmen, daß die Ursache der Erkrankung mit einer abnormen Beschaffenheit des Blutes – man wird wohl ohne Weiteres an eine mangelhafte Gerinnungsfähigkeit des Blutes denken – zusammenhängt, obschon ja nicht zu verhehlen ist, daß diese Verlegung der Krankheitsursache in das Blut wiederum die spontanen Blutungen und speciell die auf bestimmte Organe beschränkten sogenannten localen Blutungen auf hämophiler Grundlage, die z. B. ausschließlich als Nierenblutungen auftreten können, nicht ohne weiteres erklärt. Ich werde jedoch im Verlauf meiner Darstellung zeigen, in welcher Weise vielleicht doch, auch wenn man annimmt, daß die Hämophilie auf einer Störung der Blutgerinnung beruht, ein Bindeglied zwischen der Schwerstillbarkeit der traumatischen Blutungen und dem Auftreten der spontanen und speciell der sogenannten localen spontanen Blutungen gefunden werden kann.»

Mit eigenen Untersuchungen geht er der Frage nach, warum die Gerinnungszeit bei den Blutern verlängert sei und vor allem warum sie nur in den Intervallen zwischen den Blutungen verlängert sei, während der Blutung aber normal oder sogar verkürzt. Welche Stoffe sind daran schuld, nachdem erwiesen ist, daß Fibrin selber in genügender Menge vorhanden ist?

«Wir formulieren also per exclusionem den Schluß, daß die Ursache des Ausbleibens der natürlichen Blutstillung bei der Hämophilie darin zu suchen ist, daß die lädirte Gefäßwand an der Läsionsstelle, wo sich der Thrombus bilden sollte, nicht die erforderlichen Mengen Thrombokinase oder zymoplastischer Substanz liefert, um aus dem disponiblen Thrombogen resp. Betaprothrombin an Ort und Stelle Fibrinferment zu erzeugen ...

Es liegt nahe, anzunehmen, daß die mangelhafte Gerinnbarkeit des Blutes in den Intervallen zwischen den Blutungen darauf beruht, daß auch die Zellen des Blutes zu dieser Zeit, wo die reactive Wirkung der Blutverluste nicht vorhanden ist, in ungenügender Menge Thrombokinase oder zymoplastische Substanzen abspalten, wodurch die Bildung von Fibrinferment vermindert wird ... Bei *dieser* Auffassung würde es sich bei der Hämophilie um die gemeinsame Eigenschaft der Gefäßwand und der Blutzellen handeln, daß sie weniger leicht als in der Norm diese Substanzen abgeben oder sie auch vielleicht in geringerer Menge enthalten. Und da es sich da um Zellen verschiedener Natur handelt, so wäre es nicht undenkbar, daß der hämophile Organismus sich überhaupt dadurch von dem normalen unterscheidet, daß in Folge einer vererbbaren Fehlerhaftigkeit des Keimplasma seine Zellen ganz im Allgemeinen weniger leicht jene Stoffe abgeben, oder davon weniger enthalten» [55a].

Mit diesen Befunden und ihrer Interpretation glaubt Sahli dann auch das zu Beginn versprochene Bindeglied zwischen den traumatischen und den lokalen spontanen Blutungen gefunden zu haben. Er schreibt dazu in der «Zusammenfassung der Resultate» folgendes [55a]:

«8. ... Die angenommene chemische Veränderung der Gefäßwand bei der Hämophilie erklärt auch das Auftreten der spontanen Blutungen bei dieser Krankheit, wenn man annimmt, daß der gestörte Chemismus der Gefäßwand mit abnormer Brüchigkeit oder, falls man die Blutungen auf Diapedesis zurückführt, mit abnormer Durchlässigkeit der Gefäßwände verbunden ist. Mit dieser Annahme erklären sich auch ohne Weiteres die sog. localen Hämophilien, wie sie Senator und nach ihm andere, besonders für die Nieren, beschrieben haben.»

Natürlich ist die Theorie Sahlis heute im Detail ungenau und zu korrigieren. Seine großen Verdienste um die pathogenetische Abklärung der Bluterkrankheit sind aber unbestritten. Er ist der erste Forscher gewesen, der als Ursache eine Blutgerinnungsstörung nicht nur postuliert, sondern auch mit wissenschaftlichen Untersuchungsmethoden begründet hat. – Dazu bemerkte er selber [18]:

«1905 machte ich meine erste Mitteilung über das Wesen der Hämophilie, der im Jahre 1910 noch eine zweite folgte. Während früher über die Gerinnung des Blutes bei Hämophilie ganz wechselnde Angaben gemacht wurden, ... habe ich zum ersten Mal den Begriff und die Diagnose der Hämophilie scharf erfaßt und gezeigt, daß es sich um eine erbliche Konstitutionsanomalie dabei handelt, die sich ausnahmslos, so daß dies für die Diagnose gefordert werden muß, durch die hochgradige Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes charakterisiert, wie sie bei keiner andern der sog. hämorrhagischen Diathesen vorkommt. Ich wies auch nach, daß diese Eigenschaft humoral bedingt ist und auf einen konstitutionellen Mangel des Blutes an einem chemischen Gerinnungsfaktor (Thrombokinase, Cytozym?) beruht, während der Fibringehalt und die morphologische Beschaffenheit des Blutes normal sind ...»

Hier ist es vielleicht angebracht, mit ein paar Worten auf den Unterschied zwischen Ätiologie und Pathogenese der Hämophilie einzugehen, zwei Begriffe, die in der Literatur nicht selten verwechselt werden. Über lange Zeit kannte man nur einen ätiologischen Faktor, der dann erst noch durch das Auftreten sporadischer Bluterfälle in Frage gestellt wurde: die Erblichkeit des Leidens. Die Heredität steht denn auch fast ohne Ausnahme im Vordergrund, wenn sich ein Autor an die Beschreibung des Wesens der Hämophilie heranwagt. Was darüber hinaus gesagt wird, ist so verschieden, so mannigfaltig und wenig begründet, daß man beim Lesen der zahlreichen Interpretationen über das Wesen der Krankheit die große Unsicherheit und Ungewißheit spürt. Mit der Entdeckung der Gerinnungsstörung schien dann die Frage gelöst. Sie war es in bezug auf die Pathogenese, mindestens prinzipiell; worin genau der Defekt im Gerinnungsablauf besteht, haben die Physiologen erst in der jüngsten Vergangenheit entdeckt[1]. Das eigentliche Wesen aber, die Ätiologie der Hämophilie, beruht auf der Mutation[2] eines auf dem X-Chromosom lokalisierten Gens, eine zu Beginn unseres Jahrhunderts gemachte Entdeckung, welche die Medizin den Erbbiologen verdankt.

Mit Sahlis wichtiger Arbeit von 1905 war der Weg gewiesen. Die Lösung der Blutgerinnungsprobleme ließ auch eine Antwort auf die Frage nach der hämophilen Pathogenese erwarten. Jedoch waren noch lange nicht alle Forscher von Sahlis These überzeugt, oder sie glaubten zumindest, die hämophilen Blutungen könnten nicht allein durch diese Gerinnungsstörung verursacht sein. Dies mögen ein paar Beispiele illustrieren:

1905 bringt der französische Arzt Edmund Weil (1880–1922) erstmals die Idee von gerinnungshemmenden Faktoren in die Diskussion, da er in eigenen Versuchen festgestellt habe, daß hämophiles Blut die Gerinnung normalen Blutes erheblich verzögere. Hierin widersprechen ihm aber Sahli und später Schloessmann entschieden. Otto Naegeli[3] hält wie Sahli die Gerinnungsverlangsamung und die Abnormität der Blutgefäße für koordinierte Erscheinungen [43], während Rudolf Virchow noch als alleinige Ursache eine Hemmung der Gefäßbildung annimmt. Paul Oskar Morawitz (1879–1936)[4] und andere konnten sich selbst in den 1920er Jahren noch nicht endgültig von der Idee der organischen und funktionellen Minderwertigkeit des Gefäßapparates bei der Hämophilie lossagen, obschon sie auf Grund des negativen Rumpel-Leedeschen Versuches den logischen Schluß zogen, daß die Festigkeit des hämophilen Gefäßsystems gegen gesteigerten Innendruck normal sei. Ein gewisser Grant vertritt um die Jahrhundertwende die Ansicht, die entscheidende Rolle

[1] Vgl. nächstes Kapitel über die Gerinnung, S. 66.
[2] Hugo de Vries (1848–1935) in seiner Mutationslehre (1900–1903).
[3] O. Nägeli (1871–1938) war ab 1918 Ordinarius und Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Zürich.
[4] S. nächstes Kapitel über die Gerinnung.

bei der Hämophilie spiele die innere Sekretion. Die Frauen blieben von der Krankheit verschont wegen der hormonproduzierenden Ovarien. Und noch 1926 schrieb Jacob Klapersak [31]:

«Die Grantsche Theorie erscheint mir im Vergleich mit den übrigen Hypothesen am meisten plausibel, da uns die Klinik, insbesondere aber die Krankengeschichten lehren, daß die Genitalien von größter Bedeutung für die Entstehung der Hämophilie sein können ...»

Doch die von H. Sahli vertretene Meinung, schuld an den hämophilen Blutungen sei eine Gerinnungsstörung, setzte sich langsam durch und gewann immer mehr Anhänger. In der Schweiz befaßten sich vor allem Sahlis Schüler Anton Fonio und Karl Lenggenhager in Bern, Robert Feissly in Lausanne und in neuerer Zeit Fritz Koller und seine Mitarbeiter in seinem gerinnungsphysiologischen Labor (zuerst in Zürich, jetzt in Basel) und das Zentrallaboratorium des Blutspendedienstes des Schweizerischen Roten Kreuzes in Bern mit diesen Fragen. Bis zur Definition der Hämophilie, wie sie am Anfang des ersten Kapitels dieser Arbeit steht, war aber noch ein weiter Weg mit vielen Hindernissen zurückzulegen; doch sind diese so eng mit gerinnungsphysiologischen Fragen verknüpft, daß hier auf das folgende Kapitel verwiesen werden muß, um Wiederholungen so gut wie möglich zu vermeiden.

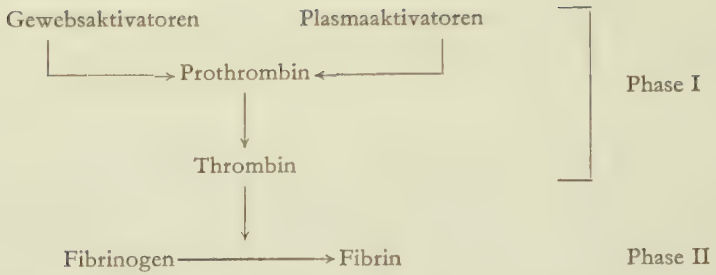
Da es sich bei der Hämophilie um eine Störung im Ablauf der Blutgerinnung handelt, muß zum besseren Verständnis dieser Störung etwas über die Physiologie der Gerinnung gesagt werden, nicht zuletzt auch über die bedeutende Entwicklung, die in den letzten Jahrzehnten auf diesem Gebiet vor sich gegangen und noch nicht abgeschlossen ist. Doch kann es sich hier nicht darum handeln, einen mehr oder weniger vollständigen Längsschnitt durch diesen Zweig der physiologischen Forschung zu geben; denn die vorliegende Arbeit beschränkt sich ja auf eine einzelne Gerinnungsstörung, auf die Hämophilie, und zudem ist die Literatur über Gerinnungsprobleme für einen Nichtfachmann unüberblickbar geworden; im übrigen existieren bereits nicht wenige Arbeiten darüber, auch aus medizinhistorischer Sicht. Im folgenden sollen daher nur die wesentlichsten Fragen, welche das Phänomen der Blutgerinnung den Forschern stellte, in Kürze aufgezeigt und die wichtigsten Etappen geschildert werden, die zur Lösung der verschiedenen Probleme führten. In einem zweiten Teil wird dann etwas eingehender von den einzelnen Schweizern die Rede sein, welche sich intensiv mit diesen Fragen beschäftigt und sie zum Teil auch gelöst haben.

1. Entscheidende Fortschritte und heutiger Stand

Vorausgeschickt sei eine kurze Übersicht darüber, wie man sich heute den Ablauf der Blutgerinnung vorstellt, welcher ein paar Hinweise auf alte Theorien folgen[1]. Die Gerinnung erfolgt in zwei zeitlich gestaffelten Phasen. Die zweite und spätere betrifft die Umwandlung des im Plasma vorhandenen löslichen Proteins namens Fibrinogen in sein unlösliches, fibrilläres Polymer, das Fibrin. Diese Umwandlung geschieht unter Einwirkung des Gerinnungsfermentes Thrombin. Während der ersten Phase entsteht dieses Ferment Thrombin, das normalerweise nicht im zirkulierenden Blut nachgewiesen werden kann, ansonsten es zur Spontangerinnung in den Gefäßen käme. Im Plasma findet sich bloß seine inaktive Vorstufe, das Prothrombin. Die Umwandlung zum fermentaktiven Thrombin geschieht entweder unter dem Einfluß von bluteigenen Stoffen oder von extravaskulären Faktoren aus dem Gewebe. Zur besseren Übersicht sei ein Schema angeführt (S. 64).

Die Kenntnis darüber, daß sich die Gerinnung in zwei Phasen abspielt, ist

[1] Vgl. Dissertation von Beck [2].



nicht sehr alt und ist auch nicht die erste Gerinnungstheorie. Viel älter sind die Hypothesen, nach denen die Gerinnung infolge Abkühlung, Aufhörens der Bewegung oder durch Luftkontakt zustande komme. Früh schon waren komische Gastheorien en vogue (z. B. Galen), wonach das Entweichen von Gasen aus dem Blut Voraussetzung sei für die Gerinnung. Von äußerst großer Bedeutung ist die Beobachtung von Andrew Buchanan (1798–1882): Aus frischem Gerinnsel ausgepreßtes Serum bringt verschiedene Exsudate zur Gerinnung. Mit Alexander Schmidt (1831–1894) ist der erste Forscher genannt, der seine ganze Tätigkeit jahrzehntelang diesem Problem der Physiologie widmete. Er stellte eine recht komplizierte Gerinnungstheorie auf, nahm daran selber viele Änderungen vor, schaffte sich aber auch viele Gegner, weil er eigensinnig an seinen Ansichten festhielt, die sich durch neue Experimente und Tatsachen längst als unrichtig erwiesen hatten. Seine Forschungsresultate – zusammengefaßt in einer 1892 erschienenen Monographie [57] – haben die Entwicklung der Gerinnungsphysiologie ganz wesentlich beeinflußt.

Natürlich machte die Entwicklung keinen Moment halt bei der sogenannten klassischen Gerinnungslehre, der etwa obiges Schema entspricht. Zwar standen einzelne Tatsachen empirisch fest, doch warum und wie erfolgt genau der Ablauf des Gerinnungsvorganges? Dem schwedischen Physiologen Olof Hammarsten (1841–1932) gelang 1875/76 die Reinigung des Fibrinogens und der Nachweis, daß jede fibrinogenhaltige Lösung in Gegenwart von Thrombin gerinnt. Das Fibrinogen – seinen Namen gab ihm R. Virchow – ist im Blut fertig vorgebildet vorhanden. Seine Bildungsstätte ist nach Maurice Doyon (1863–1934) und andern Forschern die Leber, was Pierre Nolf (geb. 1873) im Experiment bestätigen konnte, indem er durch die Entfernung der Leber das Blut eines Frosches fibrinogenfrei machen konnte. Dann war es wieder O. Hammarsten, der die Rolle des Kalziums genau untersuchte, sie als wesentlich erkannte, jedoch nur für die erste Phase der Gerinnung. Damit war die zweite Phase, die Umwandlung des präexistierenden Fibrinogens in das Fibrin unter Thrombineinfluß geklärt. Welcher Art allerdings dieser Einfluß sei, darüber sollten noch jahrelang Diskussionen geführt werden. Paul Oskar Mora-

witz[2] trat für die Fermentwirkung des Thrombins (= Fibrinferment) ein; Jules Bordet (geb. 1870, Nobelpreisträger) und Edgar Wöhlisch (geb. 1890) betonten mehr das physikalisch-chemische Geschehen (Oberflächenwirkung, elektrische Entladung); endlich begründete vor allem Pierre Nolf die kolloidchemische Natur der Gerinnung (Gleichgewichtsstörung der Gerinnungsfaktoren). Daneben ging es in der Gerinnungsforschung praktisch nur noch um die erste Phase, die Thrombinbildung, d. h. um die Anzahl und die Wirkung der verschiedenen Plasmaaktivatoren (s. Schema S. 70), und des weitern um die seither brennendste Frage, wodurch der ganze Gerinnungsablauf in Bewegung gesetzt wird: durch einen Bestandteil des Blutplasmas oder durch die Blutplättchen bzw. deren Zerfall? Dieser Punkt ist auch heute noch umstritten.

Schon im 18. Jahrhundert war neben den roten und weißen Blutkörperchen eine dritte Art geformter Blutelemente unter verschiedensten Namen bekannt geworden, aber erst Giulio Bizzozero (1846–1901) gelang 1882 erstmals die direkte mikroskopische Beobachtung der Blutplättchen in vivo; er sah auch, daß diese sonst ovalen Elemente unter dem Deckglas Fortsätze und Granulationen bildeten und nicht selten Knotenpunkt von Fibrinfäden waren. Damit war ein Zusammenhang mit der Blutgerinnung offensichtlich. Karl Bürker (geb. 1872) stellte fest, daß alle Substanzen, welche die Gerinnung zu hemmen oder zu verhindern vermögen, auch die Blutplättchen konservieren. Er zog den Schluß, daß die Gerinnung durch den Zerfall der Thrombozyten ausgelöst wird. Morawitz entschied sich weder für die eine noch die andere Anschauung. Nach ihm waren gleicherweise Plasma und Blutplättchen für die Gerinnung wichtig: das Prothrombin im Plasma und die Thrombokinase aus den Plättchen bilden zusammen mit den Kalksalzen das Thrombin. Später bekannte er sich dann eindeutiger zur essentiellen Rolle der Thrombozyten. Es gelang ihm nämlich, mit einer neuen Methode eine konzentrierte Plättchensuspension herzustellen, die in Gegenwart von Kalzium und bei Hinzufügung von Fibrinogen zur Gerinnung führt. Er zog daraus den Schluß, daß die Thrombozyten nicht nur Thrombokinase, sondern auch Thrombogen enthalten.

Mit besseren Bestimmungsmethoden und vor allem mit der Möglichkeit, die einzelnen Faktoren im Plasma zu isolieren und so deren Einfluß auf den Gerinnungsablauf zu studieren, machte die Physiologie Jahr um Jahr neue Entdeckungen und Fortschritte. Seit Beginn des 20. Jahrhunderts sind auch Schweizer maßgeblich daran beteiligt, angefangen mit Hermann Sahli und seinem Schüler Anton Fonio, dann Robert Feissly und Karl Lenggenhager und in den zwei letzten Jahrzehnten vor allem Fritz Koller und seine Mitarbeiter, um nur die wichtigsten zu nennen. Was sie und andere auf dem Gebiet

[2] Morawitz (1879–1936) gibt 1905 in einer Monographie [42] eine kritische Zusammenstellung des Schrifttums über die Blutgerinnung; die neuern Forschungsergebnisse bis 1923 hat er in einem Handbuch der Biochemie zusammengefaßt.

der Gerinnungsforschung geleistet haben, immer unter besonderer Berücksichtigung der Hämophilie, darüber wird noch zu berichten sein. Es sei hier nur noch festgehalten, daß sich langsam die Ansicht durchgesetzt hat, der entscheidende Anstoß für den Gerinnungsablauf gehe vom Blutplasma aus, und die Gerinnungsstörung der Bluterkrankheit sei bedingt durch Verminderung oder Mangel eines Plasmafaktors, dem Patek und Taylor im Jahre 1937 den Namen «antihämophiles Globulin» (abgekürzt AHG; Faktor VIII im neuen Gerinnungsschema) gaben. Damit schien die Hämophilie eindeutig definiert, wenn auch wenige andere Forscher, unter ihnen vor allem A. Fonio, am essentiellen Einfluß der Thrombozyten festhielten.

Zum sicheren Nachweis einer Hämophilie machte man jahrelang folgendes Experiment: Die Diagnose stand fest, wenn das Patientenplasma unfähig war, den Gerinnungsdefekt eines sichern Hämophilen zu normalisieren, also dem Patientenplasma der Faktor VIII fehlte. Dann aber machte erstmals 1947 Pavlovski die Beobachtung, daß das Plasma eines klinisch und erbbiologisch gesicherten Falles von Bluterkrankheit die Gerinnungszeit eines anderen hämophilen Kranken normalisierte; er deutete dieses Phänomen als Neutralisation von Hemmfaktoren. Es war dann der Schweizer Fritz Koller in Zürich[3], welcher 1950 die gleiche Beobachtung machte und daraus den richtigen Schluß zog, daß es zwei Formen der Hämophilie gibt, die klinisch nicht unterscheidbar sind und sich beide nach dem rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbgang fortpflanzen, die aber gerinnungsphysiologisch durch zwei verschiedene Plasmafaktoren bzw. deren Mangel bedingt sind, entweder durch den bereits bekannten Faktor VIII (antihämophiles Globulin) oder durch einen neuen Faktor, dem er den Namen «Faktor IX» gab. Kurz darauf wurden andere Fälle bekannt, die durch einen Faktor-IX-Mangel bedingt waren. Biggs und Macfarlane konnten die Schlußfolgerung Kollers, es müsse sich bei den beiden nur gerinnungsphysiologisch differenten Formen der hämorrhagischen Diathese um den Mangel zweier verschiedener Gerinnungsfaktoren handeln, mit verbesserten Methoden bestätigen. Sie nannten die neue Störung «Christmas disease», wohl deshalb, weil der Patient Christmas hieß, bei welchem sie erstmals die neue Gerinnungsstörung, das Fehlen des «Christmas factor», diagnostizieren konnten. Koller dagegen schlug vor, die beiden Formen 'Hämophilie A' (die schon lange bekannte klassische Bluterkrankheit) und 'Hämophilie B' zu benennen, weil sie in den klinischen Symptomen und im Erbgang vollständig übereinstimmen; entsprechend sollen die beiden Gerinnungsfaktoren VIII und IX 'Antihämophilie-A-' bzw. 'Antihämophilie-B-Faktor' heißen [34]. Damit stellte sich einmal mehr die Frage der Nomenklatur, die in der ganzen Gerinnungsgeschichte ziemlich verwirrend und auch in dem die Hämophilie be-

[3] Heute ordentlicher Professor an der Medizinischen Fakultät und Direktor der Medizinischen Klinik des Bürgerspitals Basel.

treffenden Teilaspekt noch heute nicht endgültig geklärt ist, wenn auch der Vorschlag Kollers sich seit dem 1954 stattgefundenen Symposium «What is Hemophilia?» zumindest im deutschen Sprachgebiet durchgesetzt hat; vor allem ist seither der PTA-Mangel (1953 entdeckt von Rosenthal), eine andere Gerinnungsstörung mit praktisch identischen klinischen Erscheinungen, von der Hämophilie abgetrennt, weil sie sich in ihrem Erbgang (autosomal dominant) doch eindeutig unterscheidet. Für diese Nomenklatur spricht auch die Tatsache, daß die über viele Generationen vererbte Bluterkrankheit von Tenna – seit jeher ein Musterbeispiel in der Hämophilieforschung – auf einem Faktor-IX-Mangel beruht, also eine Hämophilie B ist [35a]. Näher auf Nomenklaturstreitfragen einzugehen, erübrigt sich hier, indessen ist eine Übersicht über die zur Zeit noch gebräuchlichsten Namen in einer kleinen Aufstellung angezeigt:

Störung	*Synonyma*
Hämophilie A	Klassische Hämophilie AHF-deficiency (Anti-Haemophilic Factor) Hämophilie I PTF A-deficiency
Hämophilie B	Christmas disease PTC-deficiency (Plasma Thromboplastin Component) Hämophilie II PTF B-deficiency Deuterohemophilia Hemophiloid state C
PTA-Mangel	PTA-deficiency (Plasma Thromboplastin Antecedent) PTF C-deficiency Hemophiloid state D

Während früher die Messung der Gerinnungszeit der einzige für die Hämophiliediagnose mögliche gerinnungsphysiologische Test war, wurden im Verlauf der Jahre andere genauere und mehr technischen Aufwand erheischende Methoden zur Prüfung des Gerinnungsablaufes entwickelt. Viele Forscher haben eigene Tests in ihren Laboratorien angewandt und in die Literatur eingeführt, oder sie haben schon bestehende Prüfungsmethoden abgeändert und verfeinert. Viele davon sind bald wieder verschwunden, ein paar wenige haben sich bis heute gehalten; unter diesen vor allem der Prothrombinkonsumptionstest nach Quick, der den Verbrauch des im Plasma inaktiv zirkulierenden Prothrombins bei der Gerinnung mißt und bei Hämophilen infolge des stark verzögerten Ablaufs erniedrigte Werte ergibt; zu erwähnen sind weiterhin der Heparintoleranztest, die Thrombometrie und Retraktilitätsbestimmung (beides physikalische Fibringerinnsel-Prüfungen) nach Fonio u. a. m. Später folgten die spezifischen Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Bestimmungsmethoden, die in neuester Zeit durch die genaueren einstufigen Bestimmungsmethoden verdrängt worden sind.

Mit Hilfe dieser neuen Methoden sind in der Hämophilieforschung weitere Fortschritte möglich geworden. Einerseits konnte nachgewiesen werden, daß bei den meisten klinisch gesunden Konduktorinnen die entsprechenden Faktoren mit großer Regelmäßigkeit vermindert sind, zumindest im geschlechtsreifen Alter und wenn gewisse hormonelle Störfaktoren, wie Gravidität und Einnahme von Antikonzeptionspräparaten, ausgeschlossen sind. Damit eröffneten sich neue und vielversprechende Aussichten für eine fundierte Erbprognose und Eheberatung. Auf der andern Seite zeigte es sich, daß die Bluterkrankheit in verschiedenen belasteten Familien ungleich stark ausgeprägt vorkommt, hier vielleicht in bloß vermehrtem Nasenbluten, dort aber sehr stark ausgeprägt in wiederholten schweren Gelenkblutungen und dementsprechenden Folgen. Diese große Variationsbreite kann man sich heute erklären: Der Schweregrad der Hämophilie ist abhängig vom Grad der Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Verminderung im Blut. Schwanken die Werte beim Normalen um die 100%, sind sie bei den Blutern je nach Schweregrad der Krankheit mehr oder weniger stark erniedrigt. Man unterscheidet drei Stufen [58]:

AHG-Verminderung auf <1% = schwere Hämophilie
AHG-Verminderung 1–4% = mittelschwere Hämophilie
AHG-Verminderung auf 5–25% = leichte oder milde Hämophilie

Natürlich kann man die gleiche Einteilung auch bei der Hämophilie B machen. Das klinische Bild korrespondiert weitgehend mit der Größe des antihämophilen Defekts. Die entsprechenden Werte für die Konduktorinnen liegen deutlich höher, sie erreichen aber die normale Variationsbreite nicht. E. Gugler, S. Rosin und R. Bütler haben in ihrer Untersuchung folgende Resultate erhalten [20]:

«Wenn wir die Probandinnen über 50 Jahre ausschließen, d. h. nur Mädchen und Frauen im geschlechtsreifen Alter berücksichtigen, dann zeigen von 23 sichern und wahrscheinlichen Konduktorinnen der Hämophilie A 22 signifikant verminderte Faktor-VIII-Aktivitäten ... Der Mittelwert der Faktor-VIII-Aktivität sämtlicher Konduktorinnen der Hämophilie A betrug 34% der Norm ...»

Und was die Hämophilie B betrifft:

«Von den 11 sicheren Konduktorinnen hatten alle Faktor-IX-Aktivitäten, welche signifikant erniedrigt waren. Diese variierten von 20 bis 47% der Norm ...»

In diesem Zusammenhang ist eine Ergänzung zum Kapitel über die Vererbungsforschung fällig, die dort bewußt weggelassen wurde. Bekanntlich beruht die Hämophilie auf der Mutation des entsprechenden Gens, das auf dem X-Chromosom lokalisiert ist. Um nun die verschiedenen Grade der Störung zu erklären, nimmt man statt eines einzelnen Gens (z. B. für die Hämophilie A) vier allele Genpaare an, von denen jedes einen Grad der Störung verursacht. Dies gilt ebenso für die Hämophilie B, die auf der Mutation eines andern, ebenfalls auf dem X-Chromosom lokalisierten Gens beruht, also nicht bloß ein weiteres Allel des Hämophilie-A-Gens ist,

«... da sich die 'ein-Gen—ein-Ferment-Beziehung' in der Gerinnungsphysiologie zu bestätigen scheint; hier handelt es sich bestimmt nicht nur bloß um eine quantitative Abstufung der gleichen Störung, sondern um das Fehlen zweier verschiedener Prinzipien, wenn auch die Funktionen eng benachbart sind» [67a].

Allerdings meint der Erbbiologe F. Vogel selber, daß die Theorie von zwei unabhängig voneinander am X-Chromosom sich befindenden Gen-Loci (einer für die Hämophilie A und einer für die Hämophilie B) auch nicht restlos befriedigen könne, denn

«... bei 24 Chromosomenpaaren wäre es doch merkwürdig, wenn zwei einander so ähnliche, gleichsam am gleichen Vorgang nebeneinander wirksame Prinzipien zufällig unabhängig voneinander im gleichen Chromosom lokalisiert wären» [67a].

Er stellt daher die Hypothese der Pseudoallelie auf, welche besagen will, daß Gene, die im Kreuzungsexperiment zunächst als Allele imponieren, keine richtigen Allele, sondern eben Pseudoallele sind, da sie in Wirklichkeit benachbarten Loci angehören, aber überdies eine sehr ähnliche Funktion haben.

Doch genug der erbbiologischen Spekulationen. Es interessiert uns abschließend zu wissen, wie die Fachleute heute die Pathogenese der Bluterkrankheit sehen und wie man sich den Gerinnungsablauf vorstellt. Welche Bedeutung die Fortschritte in der Gerinnungsphysiologie für die Therapie der Hämophilie haben, wird im letzten Kapitel noch kurz gezeigt.

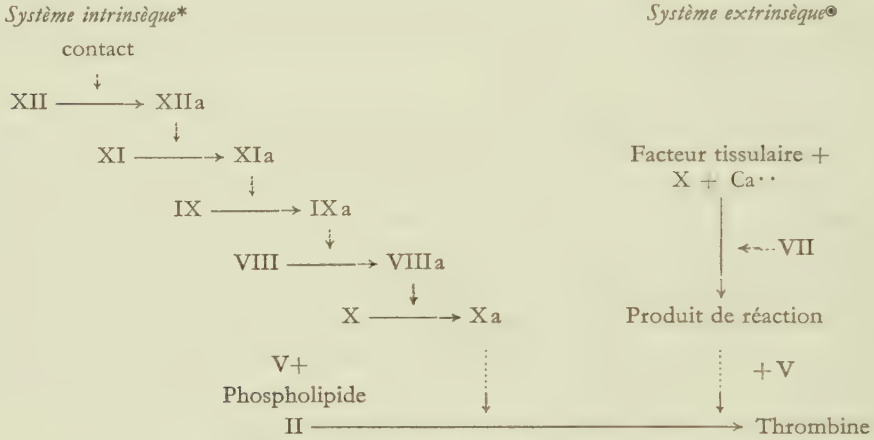
Fast alle Autoren sind sich heute darüber einig, daß die beiden Hämophilieformen zugrunde liegende Störung in der ersten Phase des Gerinnungsablaufes liegt, und zwar auf der Seite des Plasmas, bedingt durch einen Mangel an Faktor VIII oder Faktor IX. Die Folge davon ist eine zu langsame Bildung von Thrombin und damit auch von Fibrin, so daß eine normale Blutstillung nicht möglich ist. Mit seiner Ansicht, daß die Thrombozyten ursächlich mit der Bluterkrankheit in Zusammenhang stehen, ist A. Fonio heute ein Außenseiter. Seitdem man weiß, daß das klassische Gerinnungsschema unvollständig ist, haben recht viele Autoren den Versuch gemacht, dem Wissen der Zeit entsprechend den Blutgerinnungsablauf schematisch darzustellen. Alle diese Schemata mußten immer wieder revidiert oder zumindest ergänzt werden, sobald ein neuer Faktor entdeckt und isoliert war. Das folgende neue Schema mit den entsprechenden Erklärungen, das F. Duckert[4] in einer 1965 erschienenen Publikation über die Hämophilie veröffentlichte, mag ungefähr dem heutigen Stand entsprechen [10]:

«Beaucoup plus récemment Davie et Ratnoff et Macfarlane font allusion les premiers à une 'waterfall sequence', le second à une 'enzyme cascade'. Dans leur schémas presque identiques chaque facteur activé active à son tour le suivant. Il s'agit d'une séquence de réactions simples à deux réactifs. Alors que ces auteurs pensent pouvoir mettre en évidence une réaction entre les facteurs IX et VIII sans recourir à un autre facteur, nous n'avons obtenu de réaction qu'en ajoutant au système le facteur X auquel nos résultats ont fait attribuer le rôle

[4] Leiter des Gerinnungslaboratoriums der Medizinischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. F. Koller), Basel.

d'enzymes, les facteurs VIII et IX fonctionnant comme substrats. Si les théories sont divergentes et encore incomplètes il n'en reste pas moins que les facteurs VIII et IX dans les deux types de schémas jouent des rôles très semblables ...

En l'absence plus ou moins totale des facteurs VIII ou IX le système intrinsèque de coagulation fonctionne de façon anormale et le système extrinsèque ne suffit pas à assurer une hémostase normale ...»



* Schéma construit selon Macfarlane et Davie et Ratnoff.
◉ Schéma selon Straub et Duckert.
Les flèches en pleins indiquent une transformation, les flèches pointillées indiquent une action.

Noch nicht endgültig geklärt ist die Frage, ob die Krankheit tatsächlich durch einen *Mangel* des entsprechenden Faktors bedingt ist oder ob ein Inhibitor den an sich normalen Faktor in seiner Aktivität *hemmt*. Entsprechend werden zwei Theorien vertreten: die sogenannte Mangeltheorie und die Inhibitortheorie. Falls letztere stimmt und die Inhibitoren den Charakter von Antikörpern haben, ist das außerordentlich wichtig,

«... car si un inhibiteur n'est pas reconnue le traitement de substitution du facteur déficient stimule la production de l'inhibiteur. L'état du malade loin de s'améliorer s'aggrave. On peut faire dans ces conditions un hémophile grave d'un hémophile léger ...» [10].

2. Der Beitrag von Schweizer Gerinnungsphysiologen

Vorerst eine Einschränkung: da einzelne Schweizer Forscher an der Entwicklung und den Fortschritten der Gerinnungsphysiologie maßgeblichen Anteil haben, soll hier ihr Werk gewürdigt werden, sofern ein Nichtfachmann dies überhaupt tun kann; zudem beschränkt sich diese Arbeit ziemlich streng auf jenen Problemkreis innerhalb der Gerinnungsphysiologie, der sich mit der Hämophilie als Gerinnungsstörung befaßt. Alle Namen zu nennen, deren Träger es verdienten, wird kaum möglich sein; die Auswahl ist subjektiv, doch unvoreingenommen getroffen worden.

Die Bedeutung von Professor Hermann Sahli (1856–1933) in der Geschichte der Hämophilie ist unbestritten, gab er doch mit seinem 1905 veröffentlichten Artikel der Hämophilieforschung eine neue und eindeutige Richtung. Als erster nannte er die Blutgerinnungsstörung im Sinne einer Verlangsamung als eigentliche Ursache der Bluterkrankheit und erbrachte zum Beweis eindeutige Untersuchungsergebnisse, nachdem vorher höchstens einmal ein Hinweis in dieser Richtung gemacht worden war. Die fünf folgenden Zitate sind dieser Arbeit entnommen [55a]:

«Verhalten der Blutgerinnung bei der Hämophilie und das Wesen dieser Erkrankung. – Selbstverständlich concentrirt sich das chemische Interesse bei der Hämophilie auf die Frage, wie sich das hämophile Blut in Betreff seiner Gerinnung verhalte. Wenn, was a priori nicht unwahrscheinlich erscheint, die Verhältnisse der Blutgerinnung mit der langen Dauer der hämophilen Blutung etwas zu thun haben, so kann dies in doppelter Weise der Fall sein. Es kann sich entweder um die Bildung zu wenig fester Gerinnsel oder aber um eine zu langsame Gerinnung handeln. Für beide Annahmen hat man allerdings für die grobe Betrachtung der Dinge zunächst keinen Anhaltspunkt, da man nicht selten äußere Blutungen bei Hämophilen unter compacten Gerinnseln hervortreten sieht, wie es ja auch bei unserem Patienten Lüdi der Fall war. Es genügt aber natürlich für die Blutstillung nicht, daß Blutgerinnsel gebildet werden, sondern es kommt dabei an auf die quantitativen Verhältnisse in Betreff der Fibrinmenge resp. der von ihr wohl abhängigen Festigkeit des Gerinnsels und in Betreff der Gerinnungsgeschwindigkeit ...»

Dann wird festgehalten – was schon länger bekannt war –, daß die Fibrinmenge bei der Hämophilie nicht vermindert ist und daß die Blutplättchenzahl sich im Normbereich bewegt, auf jeden Fall aber nicht herabgesetzt ist. Dann berichtet der Autor über seine Beobachtungen und Untersuchungen betreffend die Gerinnungszeit und macht sich Gedanken über das Phänomen, daß diese bei Blutern in den Intervallen deutlich verlängert, hingegen während der Blutungen selber normal oder oft verkürzt ist. Er gibt zusammenfassend folgende Erklärung:

«Die bisherigen Resultate unserer Untersuchungen über die Gerinnungsgeschwindigkeit des Blutes lassen sich also in folgende Sätze zusammenfassen: Das Blut zeigt bei der Hämophilie zwischen den Blutungen verminderte Gerinnungsgeschwindigkeit. Während einer Blutung kann, nachdem dieselbe eine Zeit lang gedauert hat, die Gerinnungszeit des Blutes dieser Wunde selbst oder an den Gerinnseln, über die es fließt, mit Fibrinferment oder anderen gerinnungsbeschleunigenden Substanzen beladen, mehr und mehr verkürzt werden, ja es kann dabei sogar zu einer erheblich gesteigerten Gerinnungsgeschwindigkeit kommen. Aber selbst das an einer andern Körperstelle aus ganz frischer Stichwunde entnommene Blut kann, nachdem eine früher entstandene stärkere Blutung eine Zeit lang gedauert hat, mindestens normale Gerinnungsgeschwindigkeit darbieten in Folge einer Allgemeinwirkung des Blutverlustes. Diese Allgemeinwirkung ist wahrscheinlich eine Reaction des Organismus gegen den Vorgang der Blutung, nicht gegen die Anämie. Trotz dieser scheinbar für die Stillung der Blutung günstigen Verhältnisse kann dabei die hämophile Blutung in hartnäckiger und gefahrdrohender Weise fortdauern ...»

Dann geht Sahli der Frage nach, weshalb das hämophile Blut in den Intervallen zwischen den Blutungen schlecht gerinnt. An seinen hämophilen Patienten stellt er zu diesem Zweck entsprechende Versuche an und gelangt zu folgenden Resultaten:

«Aus diesen Versuchen ... ergiebt sich, daß schon der Zusatz von Spuren defibrinierten normalen Blutes zu hämophilem Intervallblut genügt, um die Gerinnung der Mischung bis zur Norm zu beschleunigen ... In Bestätigung der Resultate der quantitativen Fibrinbestimmungen ergab sich daraus, daß Fibrinogenmangel mit der langsamen Gerinnung des hämophilen Intervallärblutes nichts zu thun hat, daß die letztere vielmehr darauf beruht, daß dem hämophilen Intervallärblut eine oder mehrere der übrigen bei der Fibrinfermentation zusammenwirkenden Substanzen fehlen.

Es drängt sich also die Frage auf, welche Substanz oder welche Substanzen dies sind, die dem hämophilen Intervallärblut fehlen, resp. deren Zusatz demselben die normale Gerinnungsfähigkeit ertheilt ...»

Durch direkte Untersuchungen diese Substanz zu finden, das wagt Sahli selber kaum zu hoffen, indessen wird er zu Wahrscheinlichkeitsschlüssen gelangen. Vorerst widmet er sich der Frage, ob die Gefäße einen entscheidenden Einfluß haben könnten. Sicher nicht auf physikalischem Wege mittels Kontraktion und Verengung des Lumens, was bestenfalls eine unterstützende Wirkung auf die Blutstillung habe; hingegen sei eine chemische Wirkung denkbar, indem die Gefäßwand an ihrer lädierten Stelle nicht in genügender Menge diese offenbar für eine normale Gerinnung unentbehrliche Substanz – er nennt sie Thrombokinase oder zymoplastische Substanz – liefere.

Damit ließe sich aber bestenfalls die gestörte Blutgerinnung während der Blutungen selbst erklären, nicht aber die verlängerte Gerinnungszeit in den Intervallen, weshalb man annehmen müsse,

«... daß auch die Zellen des Blutes zu dieser Zeit, wo die reactive Wirkung der Blutverluste nicht vorhanden ist, in ungenügender Menge Thrombokinase oder zymoplastische Substanzen abspalten, wodurch die Bildung von Fibrinferment vermindert wird ...»

Also stellt Sahli die Theorie auf, nach der sowohl die Gefäße als auch die morphotischen Blutbestandteile für die hämophile Gerinnungsstörung verantwortlich sind. Beide sind ungenügende Lieferanten von Thrombokinase oder von zymoplastischen Substanzen, die zu isolieren Sahli selber nicht gelungen ist, welche aber «per exclusionem» für eine normale Gerinnung nötig sind. Er schließt seine Erwägungen mit der sich daraus ergebenden Ansicht über das Wesen der Hämophilie:

«Bei dieser Auffassung würde es sich bei der Hämophilie um die gemeinsame Eigenschaft der Gefäßwand und der Blutzellen handeln, daß sie weniger leicht als in der Norm diese Substanzen abgeben oder sie auch vielleicht in geringerer Menge enthalten. Und da es sich da um Zellen verschiedener Natur handelt, so wäre es nicht undenkbar, daß der hämophile Organismus sich überhaupt dadurch von dem normalen unterscheidet, daß in Folge einer vererbbaren Fehlerhaftigkeit des Keimplasmas seine Zellen ganz im Allgemeinen weniger leicht jene Stoffe abgeben, oder davon enthalten.»

Natürlich blieb es nicht bei dieser einen Veröffentlichung, doch bestätigten neue Untersuchungen stets die bereits gewonnenen Ergebnisse. Sahli entwikkelte eine eigene Methode zur Bestimmung der Gerinnungszeit, um möglichst einwandfreie Werte zu erhalten. Im «Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden», in welchem seine eigene Methode beschrieben ist, sind auch klinische und physiologische Feststellungen enthalten. Was die Hämophilie be-

trifft, steht hier genau dasselbe wie zehn Jahre früher, nur wird es hier von der jahrelangen Erfahrung des Forschers und Klinikers getragen [55b]:

«Bei Hämophilie habe ich in den Intervallen zwischen den Blutverlusten die Gerinnungszeit constant erheblich verlängert gefunden und es muß dies für die Diagnose der Hämophilie verlangt werden, ja es ist diese Erscheinung das charakteristische Merkmal dieser Krankheit. Während stärkerer hämophiler Blutverluste selbst kann die Gerinnungszeit dagegen durch eine Gegenreaction des Organismus sogar gegenüber der Norm verkürzt sein ...»

Inhaltlich gleiche Aussagen finden sich auch später wieder.

Einen großen Namen in der Geschichte der Gerinnungsphysiologie hat sich Professor Anton Fonio geschaffen, beschäftigte er sich doch über ein halbes Jahrhundert mit diesen Fragen, ganz besonders was die Hämophilie betrifft. In all diesen Jahren hat er recht viel zum Fortschritt dieser jungen Wissenschaft beigetragen, nicht zuletzt durch die Entwicklung neuer, genauerer Untersuchungsverfahren: eine eigene Methode der Blutplättchenzählung; Meßapparaturen für das physikalische Verhalten des Fibringerinnsels (Thrombometrie und Retraktilitätsbestimmung); die Bestimmung der Gerinnungszeit, die er in zwei Zeitabschnitte unterteilte, nämlich die Reaktionszeit von der Blutentnahme bis zum Gerinnungsbeginn und die Gerinnungsdauer vom Anfang (Auftreten des ersten Fibrinfadens) bis zum Ende der Gerinnung (Aufrechtstellung des Schälchens); die Unterkühlungs-Zentrifugiermethode zur Gewinnung von plättchenhaltigem und plättchenfreiem Plasma ohne gerinnungshemmende Zusätze; die Dunkelfeldmikroskopie für vergleichende Plättchenuntersuchungen u. a. m.

Heute gilt A. Fonio mit seiner Auffassung, die Thrombozyten seien pathogenetisch das Punctum saliens der Bluterkrankheit, als Außenseiter, aber als einer, der seine Meinung zu verteidigen wußte. Er hielt die Blutplättchen für minderwertig als Gerinnungsfaktoren und gab ihnen die Hauptschuld an der Hämophilie. Während sein Lehrer Sahli noch allgemeiner von zelligen Blutelementen sprach, konnte Fonio schon 1914 auf Grund eigener, subtil durchgeführter Tests schreiben [14a]:

«Diese Experimente zeigen uns an, daß die Gerinnung des Blutes dort am intensivsten ist, wo die meisten Plättchen sich befinden, und daß sowohl Erythrozyten als Leukozyten an dem Gerinnungsvorgang aktiv völlig unbeteiligt sind, und nur passiv in das Fibrinnetz eingeschlossen werden ... Den Gerinnungsvorgang stelle ich mir folgendermaßen vor: Die Plättchen zerfallen nach ihrem Ankleben und geben das Thrombozym frei. Dieses verbindet sich mit dem im Serum vorhandenen Thrombogen zum Thrombin = erste Phase der Gerinnung.

Jetzt erst geht die Umwandlung des Fibrinogens in das Fibrin durch die Einwirkung des Thrombins vor sich = zweite Phase der Gerinnung.

Dann kontrahiert sich das Koagulum und preßt das Serum aus = dritte Phase der Gerinnung.»

Und am Schluß dieser Arbeit steht die Quintessenz:

«Wir kommen demnach auch auf dem Wege der Überlegung zu dem Schlusse, daß die Ursache der verzögerten Gerinnung der Hämophilie in völliger Übereinstimmung mit den

Resultaten unserer Versuche in den Blutplättchen zu suchen ist, und zwar liegt dieselbe in der veränderten chemischen Beschaffenheit des Thrombozyms ...

Fassen wir die Ergebnisse unserer bisherigen Untersuchungen zusammen, so finden wir bei der Hämophilie folgendes Verhalten der Gerinnungsfaktoren:

1) Die Blutplättchen, die spezifischen Thrombozymträger, sind insuffizient, aber nicht vermindert, nach unserer Zählungsmethode finden wir im Gegenteil abnorm hohe Zahlen.

2) Das Thrombogen verhält sich nach den bisherigen Untersuchungen wie das normale.

3) Das aus der Reaktion zwischen Thrombozym und Thrombogen gebildete Thrombin ist im hämophilen Serum in großen Mengen enthalten, es ist aber insuffizient ...

4) Das Fibrinogen ist in normalen Mengen vorhanden.»

Im gleichen Jahr berichtet Fonio über vergleichende Blutplättchenuntersuchungen, um zu zeigen, daß bei der Hämophilie nicht die Zahl der Thrombozyten herabgesetzt ist wie bei einer andern Form der hämorrhagischen Diathese, der Purpura haemorrhagica, sondern daß es sich um eine qualitative Minderwertigkeit dieser Blutelemente handelt. Eine Zugabe von Purpura-, Basedow- oder Normalblut-Plättchensuspension zu hämophilem Blut bewirke eine normale Gerinnungszeit; dagegen sei diese bei Zugabe von hämophilen Plättchen, selbst in hoher Zahl, stark verlängert. So war für Fonio bereits 1915 eine eindeutige Differentialdiagnose zwischen Purpura und Hämophilie möglich [14b]:

«Während das hämophile Blut normale, ja übernormale Plättchenzahlen besitzt bei Insuffizienz des einzelnen Gebildes, hat das Purpurablut zu wenig Plättchen bei normalem Verhalten des einzelnen.

Bei der Hämophilie handelt es sich demnach um eine qualitative Veränderung der Plättchen, während die Zustände der Purpura hämorrhagica durch quantitative bedingt sind.»

Durch die bereits erwähnte Unterkühlungs-Zentrifugiermethode gelang Fonio die Gewinnung von plättchenhaltigem (Plasma I) und plättchenfreiem (Plasma II) Blutplasma ohne gerinnungshemmende Zusätze. Vergleichende Untersuchungen ergaben, daß Plasma I schneller gerinnt als Plasma II, daß aber durch Wiederzusatz von Plättchen zu Plasma II die Gerinnungszeit verkürzt wird. Diese Feststellung bestärkte ihn in seiner Auffassung, die hämophilen Plättchen trügen die Schuld an der Bluterkrankheit. Hat er aber der Tatsache genügend Rechnung getragen, daß auch das plättchenfreie Plasma II gerinnt, wenn auch langsamer? Für ihn waren diese Resultate eine Bestätigung seiner Ansicht [14c]:

«... 2. Normalplättchen sind den hämophilen Plättchen weit überlegen. Erhitzung auf 60° setzt ihre Wirkung fast ganz herab, hämophile Plättchen werden dadurch nicht wirksamer gemacht.

3. Die Ursache der Gerinnungsveränderung bei der Hämophilie ist im Verhalten der Plättchen zu suchen: Sie geben die Thrombokinase zu langsam ab, infolgedessen geht die Thrombinbildung zu langsam vor sich, das Endprodukt, das Thrombin, ist aber schließlich normal in Bestätigung der heute geltenden Auffassung und speziell der Morawitzschen Charakterisierung: 'Soviel läßt sich heute schon sagen, die Thrombinbildung geschieht im hämophilen Blut träge, darauf beruht die langsame Gerinnung.'»

1936 erschien Fonios Monographie «Die Hämophilie». Im Kapitel über die Gerinnung hält er nach wie vor an seiner Meinung fest und führt dafür weitere

Resultate an, die er und seine Mitarbeiter bei der Untersuchung von neuentdeckten Bluterfällen gewonnen haben. Inzwischen waren aber bedeutende Entdeckungen gemacht und die 'celluläre Theorie' von Sahli, deren prominenter Verfechter Fonio ist, in Frage gestellt worden. In der Schweiz vertraten vor allem R. Feissly in Lausanne und K. Lenggenhager in Bern die neue 'plasmatische Theorie'. Auf diese ging Fonio in seiner Monographie gar nicht näher ein, stellte ihr aber Autoren entgegen, die seiner Ansicht sind, unter andern Glanzmann und Feissly selber, der früher angenommen hatte, es bestehe ein Unterschied zwischen normalen und hämophilen Blutplättchen, doch werde dieser durch wiederholte Waschungen der Plättchen aufgehoben. Zur Bekräftigung seiner Ansicht schrieb Fonio [14e]:

«Mein Assistent Lang hat meine Untersuchungen fortgesetzt und die von mir begonnene Zusammenstellung der hämophilen Stammbäume des Kantons Bern zu Ende geführt ... In sämtlichen Fällen wurde die für Hämophilie typische stark verlängerte Gerinnungszeit und in lückenloser Reihenfolge ausnahmslos eine ausgesprochene Minderwertigkeit der hämophilen Plättchen gegenüber hämophilem Plasma nachgewiesen ...

Durch diese lückenlose Reihe des Nachweises der Minderwertigkeit der hämophilen Plättchen dürfte dieser Befund als typisch und feststehend für das hämophile Blut gelten, so daß er zur Diagnosestellung neben der verlängerten Gerinnungszeit in gerinnungsbiologischer Hinsicht zu fordern ist ...»

Es ist verständlich, daß sich Fonio nicht veranlaßt sah, seine Meinung zu Gunsten einer neuen, noch zu wenig erforschten und recht umstrittenen Hypothese zu ändern, konnte er doch mit recht genauen Methoden erbrachte Resultate vorzeigen, deren Richtigkeit niemand bezweifelte, nur ihre Interpretation. Wie wohl er seine Ansicht ändern konnte, wenn neue Methoden neue Ergebnisse erbrachten, zeigen seine Publikationen über die Untersuchungen von Konduktorinnen. 1936 steht in der oben erwähnten Monographie [14e]:

«Zusammenfassend können wir sagen, daß die Konduktorplättchen und das Konduktorthrombin funktionell sich normal verhalten, eine hämophile Anlage kann nicht nachgewiesen werden.»

Schon 1948 schrieb er in der Zusammenfassung seiner Arbeit «Die sporadische Hämophilie in der Schweiz» [14f]:

«Von 24 Konduktoren weisen 8 (ein Drittel) eine Blutungstendenz auf, bei 6 klinisch nachweisbar, bei 2 mit ausgesprochener hämophiler Gerinnungszeitverlängerung ohne klinische Symptome.»

Einige Jahre später entdeckte Fonio mit Hilfe der Dunkelfeldmikroskopie eindeutige Unterschiede im Verhalten und in der Morphologie der normalen und hämophilen Thrombozyten (s. unten). Und genau dasselbe konnte er 1959 auch bei den Konduktorinnen nachweisen, mußte also seine frühere Meinung, wonach bei diesen eine hämophile Anlage nicht nachweisbar sei, ändern [14i]:

«Das morphologische hämophilieähnliche Verhalten der Thrombozyten findet sich auch bei den Konduktorinnen, sodaß die Möglichkeit besteht, den Konduktor aus diesem Verhalten zu erkennen ...»

Zur Dunkelfeldmikroskopie muß noch kurz etwas gesagt werden, mißt

doch Fonio dieser Untersuchungsmethode neben der Beobachtung der Retraktion des Plasmagerinnsels bis heute großen diagnostischen Wert zu. Die Technik der Methode steht hier nicht zur Diskussion; hingegen mag interessieren, warum Fonio zu dieser Methode kam und was sie auszusagen imstande ist. Darüber schreibt er [14h]:

«Die Annahme, daß die hämophilen Thrombocyten gegenüber der Desintegration, dem Zerfall, resistenter sind als normale und infolgedessen Gerinnungsfaktoren zu einer zeitig normal einsetzenden Gerinnung verspätet abgeben, wurde in früheren Jahrzehnten von einer Anzahl Autoren vertreten, später aber, nach Aufkommen der modernen Gerinnungstheorien, abgelehnt. Meines Wissens wurde aber das biologische, vitale Verhalten der hämophilen Thrombocyten nicht weiter verfolgt, um festzustellen, ob diese Auffassung einer Erhöhung der Resistenz tatsächlich zu Recht besteht oder nicht.

Diese Unterlassung hat mich bewogen, diese Prüfung mittels des Dunkelfeldmikroskopes nachzuholen und deren Befunde mit demjenigen normaler Thrombocyten in Vergleich zu ziehen. Diese Untersuchungsart setzt uns in die Lage, einerseits das morphologische Verhalten der hämophilen Thrombocyten und anderseits die verschiedenen Phasen ihres Gestaltwandels bis zum Erscheinen der ersten Fibrinfäden im Bilde festzuhalten ... Morphologisch konnte festgestellt werden, daß im hämophilen Plasma I kleinere, scharf begrenzte, plättchenförmige, hellaufleuchtende Formen überwiegen, während im normalen Plasma I ähnliche Formen, jedoch von größerer Gestalt und in kleinerer Zahl, vorhanden sind, und daß diese hämophilen Plättchen teilweise noch am 3.–5. Tag unverändert erscheinen. Daneben finden wir größere, runde, weniger scharf begrenzte Formen, die nicht so aufleuchten wie die kleineren.

Die Normalplättchen sind in der Regel etwas größer, im allgemeinen von unregelmäßigen Konturen und nicht so deutlich begrenzt wie die hämophilen, mit Ausnahme der weniger zahlreichen, runden, hellaufleuchtenden Formen. Ihre frühzeitige Tendenz zur Agglutinatbildung ist ausgesprochener als bei den Hämophilen.

Was den Gestaltwandel anbetrifft, so weisen die hämophilen Thrombocyten eine Rechtsverschiebung auf: Der Beginn der thromboplastischen Fixierung, der Agglutinatbildung, namentlich des Zerfalles und der Fibrinfadenbildung stellt sich später ein als bei den Normalplättchen ...»

In einem Diskussionsbeitrag zu diesem Artikel versucht F. Koller, ein Vertreter der 'plasmatischen Theorie', zwischen der Tatsache des abnormalen Verhaltens der hämophilen Plättchen und der Auffassung, die Bluterkrankheit habe ihre Ursache im Fehlen eines plasmatischen Gerinnungsfaktors, eine Brücke zu schlagen [14h]:

«... Die für die Blutstillung so wichtige Plättchenreaktion (Verklumpung und schließlich Zerfall, sogenannte visköse Metamorphose) ist nur möglich, wenn die für die Thrombinbildung erforderlichen Faktoren zugegen sind. Fehlt einer dieser Faktoren, so wird zu wenig Thrombin gebildet: die Plättchenreaktion ist daher ungenügend. Die beiden hauptsächlichsten Blutstillungsmechanismen, Plättchenverschmelzung und Blutgerinnung, sind somit pathogenetisch miteinander gekoppelt.»

Fonio ist aber mit diesem Brückenschlag nicht einverstanden, geht es doch im Grunde um nicht weniger als um den Primat, wer für die gestörte hämophile Blutgerinnung verantwortlich zu machen ist, die Thrombozyten oder plasmatische Gerinnungsfaktoren. Nach Koller ist die Plättchenreaktion nur möglich, wenn die erforderlichen Plasmafaktoren zugegen sind; für Fonio tragen die hämophilen Thrombozyten die Schuld, weil wegen ihrer erhöhten Resistenz

«... die Abgabe des Thromboplastins oder einer Vorstufe zu einer zeitig einsetzenden, normalen Gerinnung verspätet erfolgt, schubweise. Die Thrombinbildung ist dabei verzögert und damit auch die Fibrinausscheidung. Das Endcoagulum aber ist ... vollkommen normal, auch wenn der kleine Blutsee (10 Tropfen) erst nach mehreren Stunden gerann. Der normale Befund der Beschaffenheit des hämophilen Endcoagulums im Glasschälchen spricht dafür, daß für die mangelhafte Gerinnung des hämophilen Blutes nicht ein Defekt an Thromboplastin oder dessen Vorstufen verantwortlich zu machen ist, sondern vielmehr die verspätete Abgabe dieses Gerinnungsfaktors an das Plasma zur Reaktion mit dem Prothrombin und schließlichen Thrombinbildung ...» [14h].

Damit lehnt er die 'plasmatische Theorie' einmal mehr ab. Daß ein Fehlen oder ein herabgesetzter Gehalt an einem plasmatischen Gerinnungsfaktor nachgewiesen werde, lasse sich gut erklären, weil das Plasma während der verspäteten oder schubweisen hämophilen Gerinnung untersucht werde, ohne das völlig normale Endkoagulum in Betracht zu ziehen.

Die mit dem Dunkelfeldmikroskop gemachten Entdeckungen über das andersartige morphologische Verhalten der hämophilen Thrombozyten bestätigten Fonios 1914 aufgestellte These von der erhöhten Resistenz der hämophilen Plättchen gegenüber der Desintegration. Wie schon erwähnt, wies Fonio dieses abnormale Verhalten der Thrombozyten 1959 auch bei den Konduktorinnen nach. In der gleichen Publikation [14i] konnte er von einem weiteren Unterschied zwischen den normalen und hämophilen Plättchen berichten, nämlich über die pathologische Beeinflussung der Retraktion durch letztere. Auf dieses Phänomen ging Fonio in einem 1961 erschienenen Buch [14k] näher ein. Seine Forschungen über Physiologie und Pathologie des Retraktionsvorganges im Rahmen der Blutgerinnung betrieb er schon seit vielen Jahren. Zudem erschien im gleichen Jahr eine unter Fonios Leitung entstandene Dissertation über hämophile Retraktionsstörungen und ihren Zusammenhang mit Gelenkblutungen [28]. Durch vergleichende Untersuchungen des Retraktionsvorganges an Gesunden und an 33 Blutern verschiedenen Stärkegrades konnte der Autor zeigen, wie die Retraktion bei Hämophilen charakteristische Veränderungen aufweist (von Fonio 1945 erstmals als 'Hämophilierung der Retraktion' beschrieben), und zwar ist die Veränderung vom Schweregrad der Hämophilie abhängig; sie variiert vom unregelmäßig aufgebauten, aber scharf begrenzten Endkoagulum über die Auflockerung des Endkoagulums ohne Schleierbildung bis zum stark gestörten Aufbau des Koagulums mit Schleierbildung im Serum. Aus den Untersuchungsergebnissen ergibt sich eine Parallelität zwischen den festgestellten Retraktionsstörungen und der Schwere und Häufigkeit der Blutungen in die Gelenke [28]:

«Zusammenfassend ergibt sich, daß die Häufigkeit der Blutungen und die Zahl und Schwere der befallenen Gelenke mit dem Grade der Retraktionsstörung zunimmt. Invalidität infolge Gelenkversteifung findet sich meistens mit zunehmendem Grade der Retraktionsstörung, woraus sich die Bedeutung des Retraktionsbefundes für die Prognose des Verlaufes eines Blutergelenkes ergibt.»

Fonios bereits genannte Publikation aus dem Jahre 1961 über die Gerin-

nungsfaktoren bei der Hämophilie bringt nichts wesentlich Neues, sondern ist eine Verteidigung der 'cellulären Theorie' gegenüber der zu dieser Zeit schon fast allgemein anerkannten Hypothese, die hämophile Gerinnungsstörung beruhe auf einem Mangel des plasmatischen Gerinnungsaktivators Faktor VIII bzw. Faktor IX. Fonio leugnet die Existenz dieser Faktoren nicht, mißt ihnen aber nicht die für die Pathogenese der Hämophilie entscheidende Bedeutung zu. Was andere Autoren als das für die Diagnose wichtigste Kriterium halten, die Bestimmung der plasmatischen Faktoren VIII und IX, ist für ihn auch ein Test, jedoch nicht ein besonders zuverlässiger [14k]:

«Es geht aus den zusammenfassenden Betrachtungen hervor, daß die Untersuchung der Gerinnungsfaktoren ein klares Bild des Gerinnungsstatus der Probanden gewährt, das zusammen mit der Anamnese, der Stammesaufnahme und dem klinischen Befund die Stellung der Diagnose der Hämophilie sichert, während dies bei der Bestimmung der plasmatischen Faktoren nicht der Fall ist. Sie bestätigt zwar in der Regel die vorgängig gestellte Diagnose, doch nicht in allen Fällen. Dazu kommen noch transportbedingte Einflüsse, die eine gewisse Unsicherheit bei der Deutung der Befunde mit sich bringen. Auch können wir nach unseren Erfahrungen die Beurteilung der Schwere der Blutungsbereitschaft nach dem Grade der Aktivitätsverminderung nicht in allen von uns untersuchten Hämophilen bestätigen. Bei den Befunden der Untersuchung der Gerinnungsfaktoren kommen für die Diagnosestellung in Betracht: das Verhalten der Gerinnungszeiten, der Retraktion, die Morphologie und das Verhalten der Thrombocyten ...»

In der gleichen Arbeit kommt der Autor auch noch auf die hämophilen Nachblutungen zu sprechen. Auch sie seien bedingt durch die defiziente, schleierförmige Retraktion des hämophilen Plasmagerinnsels, welches der bald einmal einsetzenden Fibrinolyse weniger Widerstand leisten könne, weil ihm die normalen, fest retrahierten und enggebündelten Fibrillenstränge fehlten.

Zum Schluß sei nochmals eine Stelle zitiert, in der Fonio in wenigen Sätzen einmal mehr seine Ansicht über die hämophile Gerinnungsstörung äußert [14k]:

«Beide gestörten Funktionen der Thrombocyten beim Gerinnungsvorgang – einerseits die verzögerte Abgabe des Thromboplastins und anderseits die gestörte retraktionsauslösende Funktion – sind als die Folgen der erhöhten Resistenz der hämophilen Blutplättchen gegenüber dem Zerfall zu erachten, die in der Verlängerung der Gerinnungszeit, in der verzögerten Fibrinausscheidung und in der ungenügenden Festigung des gefäßverschließenden Thrombus durch die mangelhafte Retraktion der Fibrinmaschen zum Ausdruck kommen. – Die mangelhafte Blutstillung und die Neigung zu Nachblutungen der Hämophilen sind als die Folgen dieser 2 gestörten Funktionen der Thrombocyten beim Gerinnungsvorgang zu erachten, wozu noch der herabgesetzte Widerstand gegen die Fibrinolyse als Mitursache der Nachblutung kommt.»

Steht auch Anton Fonio heute mit seiner Ansicht isoliert da, so hat er doch Wesentliches zum Fortschritt in der Hämophilieforschung beigetragen: in der Gerinnungsphysiologie durch die Entwicklung neuer Untersuchungsmethoden und Serienuntersuchungen, dann vor allem in der Stammbaumforschung, der Therapie und Prophylaxe usw. Zudem könnte Fonio – wer weiß – mit der Zeit doch noch, teilweise wenigstens, Recht bekommen, denn noch sind längst nicht alle Fragen der Blutgerinnungsphysiologie geklärt. Und nach ganz neuen

Mitteilungen gibt es wahrscheinlich doch eine Beziehung zwischen den Thrombozyten und den plasmatischen Gerinnungsfaktoren, indem Lipoproteine aus den Plättchen den Ablauf der 'intrinsic Reaktionskette'[1] beeinflussen.

Robert Feissly (1884–1966) in Lausanne beschäftigte sich ebenfalls über viele Jahre mit Blutgerinnungsfragen. Er war einer der ersten – neben Klinger, Howell, Addis u. a. –, die «in der mangelhaften Bildung der plasmatischen Thrombinvorstufen die Schuld an der hämophilen Gerinnungsweise erblicken» (Schloessmann). Schon vor 1930 machte er die wichtige Entdeckung, daß der Einfluß normaler und hämophiler Plättchen auf den Gerinnungsablauf bei hämophilem Blut der nämliche sei, wenn durch mehrmaliges Waschen oder Erwärmen (auf 60°) der Plättchenaufschwemmung das den Thrombozyten anhaftende Proserozym zerstört worden sei. Denn er gab diesem Proserozym die Schuld an der hämophilen Gerinnung, weil es eine gerinnungshemmende Wirkung habe. Folglich seien die hämophilen Plättchen nicht minderwertig, wie dies Fonio behaupte, sondern nur wegen dieses hemmenden Proserozyms schienen die hämophilen Plättchen in Fonios Versuch den normalen unterlegen zu sein, was die gerinnungsbeschleunigende Wirkung auf Hämophilieblut betrifft.

Die Resultate von Feisslys Untersuchungen über die erste Phase der Blutgerinnung fanden während vieler Jahre ihren Niederschlag in mehreren Publikationen, von denen sich einige auch speziell mit dem Problem der hämophilen Gerinnung beschäftigten, wie der folgende Auszug zeigen soll [13a]:

«B. Plasma d'hémophilie.

1. Le précipité d'acido-globulines, redissous puis recalcifié, donne naissance à une thrombine, mais la formation de celle-ci ne s'effectue qu'avec un retard considérable ...

2. La fraction homoglobuline possède une fonction prothrombine dont la valeur est sensiblement égale à celle de la fraction correspondante provenant d'un plasma normal ...

3. La fraction protéine visqueuse n'exerce qu'un pouvoir activateur très insuffisant par comparaison avec les résultats obtenus par une protéine visqueuse provenant d'un plasma normal. – Cette anomalie de la protéine visqueuse hémophilique doit être considérée comme le facteur essentiel du retard de la thrombinoformation, car l'homoglobuline hémophilique est rapidement activée par une protéine visqueuse normale, inversement, si l'on ajoute à une homoglobuline normale une protéine visqueuse hémophilique l'activation de cette homoglobuline ne s'effectue qu'avec un retard considérable. Cette anomalie paraît devoir être définie comme une insuffisance quantitative du principe activateur contenu dans la protéine visqueuse normale.»

In Anlehnung an Fonio schreibt R. Feissly zu den oben gemachten Feststellungen, daß es möglich wäre, die Produktion eben dieser plasmatischen Faktoren mit einer «désagrégation physiologique des plaquettes et des leucocytes» in Verbindung zu bringen. – Zum bessern Verständnis, was mit der «fraction protéine visqueuse» gemeint ist, diene folgende Stelle [13b]:

«... on obtient par cette 'dissection' les fractions plasmatiques suivantes:

1. Une solution d'albumines (contenant des pseudoglobulines).

[1] S. Gerinnungsschema von F. Duckert, S. 70.

2. Un précipité d''acido-globuline', lequel peut être dissocié en deux fractions: une fraction protéinique ... qui possède les propriétés de la prothrombine, et une fraction nommé 'protéine visqueuse' qui possède, lorsqu'elle est préparée à partir d'un plasma normal, la propriété d'activer les solutions de prothrombines en présence de calcium.»

Es liegt nicht im Sinn dieser Arbeit, alles aufzuzeigen, was Feissly in der Gerinnungsforschung geleistet hat; neben methodischen Problemen (Plättchenzählung, geeignete Methoden zur Messung der Gerinnungszeit usw.) beschäftigte er sich vor allem mit den Plasmafaktoren und stellte, was die Hämophilie betrifft, je nach dem Stand seiner Untersuchungen die Möglichkeiten ihrer Pathogenese dar, wobei er sich mit den Jahren von der Annahme löste, daß vielleicht doch die Plättchen daran wesentlich beteiligt sein könnten. Schrieb er noch 1942 [13b]:

«Il existe vraisemblablement deux types d'activateurs intervenant dans la coagulation sanguine 'in-vitro': a) des activateurs plasmatiques, thermolabiles, susceptibles d'être considérés comme des thrombokinases, b) des activateurs thermostabiles, contenus dans les plaquettes, qui paraissent jouer le rôle d'activateurs 'additionels'.»

und 1943 [13c]:

«Les expériences qui paraissent démontrer l'existance d'une thrombokinase plasmatique autonome thermolabile ne s'opposent nullement à la conception d'une thrombokinase plaquettique dont le rôle est très important, dans le processus de la coagulation ...»

las man schon ein Jahr später [13d]:

«Le ralentissement de la formation de la thrombine dans un plasma d'hémophilie – privé de plaquettes – dépend donc de 2 facteurs: l'un, d'importance majeure, qui s'oppose à l'activation de la prothrombine, alors que l'autre peut être considéré comme une insuffisance quantitative de la thrombokinase dissoute ...»

Allerdings hatte Feissly damit eine Rolle der Blutplättchen nicht ausgeschlossen, sondern einfach eine Gewichtsverlagerung vorgenommen. Anderseits bemühte er sich um eine Vermittlung zwischen den beiden sich gegenüberstehenden Ansichten und schrieb 1945 [13e]:

«Il serait donc possible de considérer la thrombokinase plasmatique thermolabile comme un produit susceptible d'être livré par les plaquettes, ce qui conduirait à synthétiser les théories unicistes et dualistes de la coagulation.»

In der Diskussion über diesen 'versöhnlichen' Beitrag Feisslys sucht aber R. Jürgens doch eine Entscheidung zugunsten der Thrombozyten und versucht, Feisslys Ansicht in diesem Sinne zu interpretieren [13e]:

«Wichtiger ... scheint mir die Frage, an welche Elemente des Gerinnungssystems die Thrombokinase gebunden ist, um für die Auslösung des Gerinnungsvorganges von funktioneller Bedeutung sein zu können. Auch nach den neueren Ergebnissen der Gerinnungsforschung sind dies doch in erster Linie die Thrombozyten. Ihre Bedeutung als Thrombokinaseträger und Gerinnungsaktivatoren erscheint größer als die Wirkung inaktiver im Plasma nachgewiesener thermolabiler Thrombokinase. Durch Feisslys neue Untersuchungen über den Gehalt der Thrombozyten an thermolabiler und thermostabiler Thrombokinase scheint mir die von ihm seit Jahren vertretene Ansicht vom Primat der Plasmathrombokinase dahin abgeändert zu sein, daß den Blutplättchen als Thrombokinaseträger nunmehr die Hauptrolle für die Auslösung des Gerinnungsvorganges zukommt, wozu ihm voll beizustimmen ist.»

Dadurch daß Feissly als erster hämophilen Patienten intravenöse Injektionen mit plättchenfreiem Normalplasma erfolgreich verabfolgt[2], scheint er von der 'plasmatischen' Theorie überzeugt zu sein. Zwar verlegt er in den «Nouvelles études sur l'hémophilie» [13f] die Gerinnungsanomalie eindeutig «dans la phase d'activation de la prothrombine», ist sich aber offenbar noch nicht schlüssig, ob es sich dabei «d'une anomalie de la constitution de cette substance (Addis), ou d'un déficit des 'activateurs' contenus dans le sang considéré» handelt. In diese Zeit fällt die Entscheidung. Der schon lange postulierte Faktor wird in Bern von Karl Lenggenhager entdeckt, und Otto Hubacher berichtet in seiner Dissertation [27] darüber. Eigenartigerweise macht Feissly erst 1945 in einem Nachtrag zu den oben genannten neuen Hämophiliestudien die Anmerkung, er habe inzwischen von der Arbeit Hubachers von 1943 Kenntnis bekommen. Der Faktor sei also gefunden, und Lenggenhager betrachte ihn als einen Katalysator der plasmatischen Prothrombokinase; dieser sei bei der Hämophilie defizitär, was zu einer abnormalen Stabilität der Prothrombokinase im Plasma führe.

Der Berner Chirurg Karl Lenggenhager beschäftigt sich in der gleichen Zeit wie Feissly mit Problemen der Blutgerinnung, insbesondere mit der Frage, wodurch genau die Einleitung des Gerinnungsablaufes bedingt ist. Im Gegensatz zu Fonio und Feissly mißt er den Blutplättchen dabei keine Bedeutung zu [37a]:

«Für mich gilt es als erwiesen, daß sie (die Plättchen) an der Gerinnung des Blutes nicht beteiligt sind; da sie im defibrinierten Blute praktisch fehlen, müssen sie eine ganz besondere Affinität zum frisch sich bildenden Fibrin besitzen ...»

1936 kündigt Fonio in seiner Monographie die im gleichen Jahr erscheinende Arbeit von Lenggenhager als «völlig neue Hypothese» an. Lenggenhager selber scheint denn auch von deren Richtigkeit völlig überzeugt zu sein, überschreibt er doch seinen Artikel optimistisch mit «Die Lösung des hämophilen Blutungs- und Gerinnungsrätsels». Daraus sei die Zusammenfassung zitiert [37b]:

«Das hämophile Blut gerinnt langsamer, weil sein Prothrombokinin[3] resistenter ist. Dieses Prothrombokinin ist, wie beim normalen, nicht in den Plättchen enthalten, sondern kommt als gelöster Eiweißkörper im Plasma vor. Diese Resistenz dieses normalerweise die Gerinnung einleitenden Stoffes zeigt sich bei der Hämophilie nicht nur der Gerinnung gegenüber (= Verzögerung des Gerinnungsvorganges). Auch für adsorbierende Mittel wie Kaolin, frisches Ca-Phosphat usw. verhält sich das hämophile Prothrombokinin wenig zugänglich.

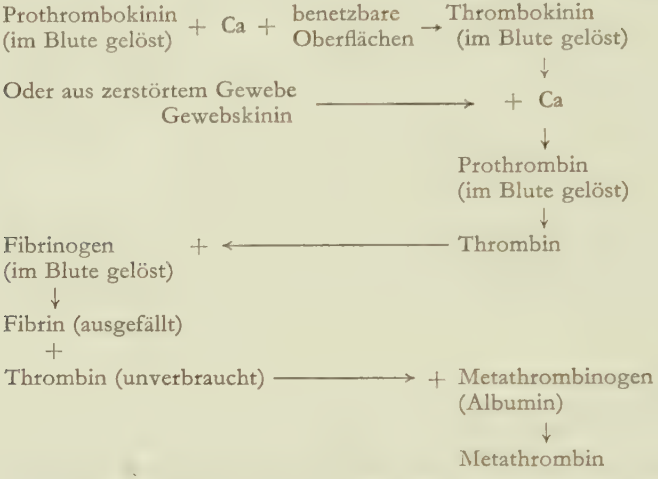
Dieses Prothrombokinin findet sich aber beim Hämophilen in durchaus normaler Menge vor. Deswegen bildet der Hämophile annähernd normale Mengen Thrombin, nur sehr verzögert. Summiert man nach meiner Methode die bei der Gerinnung vorzu entstehenden Thrombinmengen, ohne daß (wie im normalen Serum) Thrombin unwirksam gemacht wird, so erhält man beim Hämophilen nach einigen Stunden gleiche Thrombinbeträge wie beim Normalen.

[2] Die erste erfolgreiche Bluttransfusion gelang Samuel Lane (1802–1892) schon 1840.

[3] Prothrombokinin steht bei Lenggenhager für Prothrombokinase wie Thrombokinin für Thrombokinase, weil er diesen Faktoren den fermentativen Charakter abspricht.

Ist einmal das erste Gerinnsel im hämophilen Blute gebildet, so dauert es sehr viel länger, bis das Blut total geronnen ist als beim Normalen, weil die katalytische Mehrbildung von Thrombin durch die ersten Thrombinspuren stark gehemmt ist. Auch dieses Phänomen ist Ausdruck der Resistenz des hämophilen Prothrombokinins ...»

Entsprechend sieht das Gerinnungsschema Lenggenhagers aus [37a]:



In einer Arbeit über die Blutgerinnung aus dem Jahre 1940 [37c] erklärt er das Phänomen der verlangsamten Blutgerinnung bei Hämophilen folgendermaßen:

«Infolge einer recht beträchtlichen Resistenz des Prokinins[4] bleibt hier die katalytische Mehrbildung von Thrombin durch das Thrombin selbst aus. Es ist dabei nicht nur das hämophile Thrombin ein mangelhafter Katalysator; denn auch größere Spuren normalen Thrombins bedingen im Hämophilie-Zitratplasma + Ca noch eine sehr mangelhafte, stark verzögerte Katalyse ...

Der Hämophile bildet also in einer Wunde praktisch nur so viel Thrombin, als durch die Wunde Kinin[4] freigesetzt wird. Der Normale bildet dazu noch die durch sofort einsetzende Katalyse frei werdende große Menge von Zusatzthrombin, so daß eine viel dichtere Fibrinmenge bis zum völligen Wundverschluß gebildet wird. Beim Hämophilen bleibt dieser Prozeß auf halbem Wege stehen ...

Zusammenfassung. – Das Neue dieser Arbeit liegt in folgendem:

1. Es wird ein für alle Mal mit der Ansicht aufgeräumt, daß die Blutplättchen durch Abgabe von gerinnungseinleitenden Stoffen (Zytozym, Thrombokinase) die Blutgerinnung beim Menschen bedingen.

2. Der die Gerinnung des menschlichen Blutes einleitende Stoff wird als ein im strömenden Blute vorkommender Eiweißkörper in der Globulinfraktion erkannt und mit dem Namen Prothrombokinin belegt. Dieser labile Eiweißstoff verwandelt sich unter Einfluß von benetzbaren Fremdkörper-Oberflächen und Ca-Ionen in das die Gerinnung einleitende Thrombokinin.

3. Die Bezeichnung Thrombokinase (in den meisten Körpergewebs-Extrakten nachweisbar) wird, da derselben keinerlei fermentative Fähigkeiten zukommen, in Thrombokinin umgewandelt.

...

[4] Prokinin steht für Prothrombokinin, Kinin für Thrombokinin.

12. Erkennung der hämophilen Blutgerinnungsstörung als Resistenz des hämophilen Prothrombokinins gegenüber dem normalen katalytischen Fremdkörperoberflächenreiz.»

Ende 1943 erscheint die bereits erwähnte Dissertation von Otto Hubacher, eines Schülers von Lenggenhager, über den neuen Gerinnungsstoff Thrombokatalysin [27]. Diesen Stoff habe er bereits im Frühjahr 1941 entdeckt, behauptet Lenggenhager, nachdem er 1940 – kurz nach seiner Publikation von «Neue Tatsachen der Blutgerinnungslehre» – die im folgenden zitierte Beobachtung gemacht hatte; sie steht in seinem 1949 erschienenen Buch, das eine Zusammenfassung von achtzehn Jahren Gerinnungsforschung sei, wie es im Vorwort heißt. Zuerst geht er nochmals auf die normale Gerinnung ein und bestreitet einmal mehr eine Beteiligung der Thrombozyten an der Gerinnungseinleitung. Dann begründet er das Vorkommen eines neuen gerinnungsaktiven Stoffes durch folgende Beobachtung [37d: p. 126]:

«Hämophiles Blut hat nach bisherigen Kenntnissen ein sehr resistentes, aber in normaler Menge vorhandenes Prothrombokinin. Beweis: Es bringt im Thrombinzuchtversuch nach vielen Stunden (bis 24!) normale Thrombinmengen hervor (was das normale Blut in 15–30 Minuten tut). Es wird durch größere Mengen von Thrombokinin sofort unter gleicher Thrombinbildung wie beim Normalblut zum völligen Gerinnen gebracht. Demnach verhält sich hämophiles Blut scheinbar gleich wie ein künstlich prothrombokininarm gemachtes Normalblut, wenigstens in bezug auf die verzögerte Gerinnungseinleitung und die lange Dauer der Defibrinierungszeit.

Man stelle sich jetzt ein prothrombokininfreies Zitratplasma her ... Es gerinnt nach Ca-Zugabe innerhalb 24 Stunden nicht mehr spontan.

Mischt man aber ein hämophiles Blut (welches von sich aus erst nach 1 Stunde eine erste Gerinnungseinleitung aufweist) zu gleichen Teilen mit prothrombokininfreiem Normalzitratplasma unter Zusatz von Ca, so beginnt das Gemisch in 5–10 Minuten (bei 20°) zu gerinnen und ist in weiteren 4–5 Minuten total geronnen. (Im Original gesperrt. Verf.)

In über 100 Versuchen konnte dieses Phänomen immer wieder bestätigt werden, gleichgültig, ob HCl- oder kaolinbehandeltes, Ca-Phosphat-adsorbiertes oder ätherbehandeltes, prothrombokininarmes oder -freies Normalplasma verwendet wurde.

... Nach der bisherigen Theorie sind im prothrombokininfreien (oder -armen) Normalplasma noch Prothrombin und Fibrinogen an gerinnungsaktiven Stoffen vorhanden. Damit könnte aber die Normalisierung der hämophilen Blutgerinnung nicht erklärt werden, denn im hämophilen Blute sind sowohl das Prothrombin als auch das Fibrinogen in normalem Maße vorhanden. Da bei dieser Normalisierung der hämophilen Blutgerinnung, wie gezeigt werden wird, durch prothrombokininfreies Normalplasma nicht *mehr*, sondern nur viel *schneller* Thrombin gebildet wird, muß es sich um einen Stoff mit rein katalytischen Gerinnungsfähigkeiten handeln, dem ich deshalb den Namen *Thrombokatalysin* gab.»

Darauf beschreibt Lenggenhager, wie er und seine Mitarbeiter zur chemischen Reindarstellung gekommen sind; als Kriterium für ein reines Thrombokatalysin wird verlangt [37d: p. 134],

«... daß es die Gerinnung nur beschleunigt, aber dabei keine vermehrte Thrombinbildung auslöst.» (Im Original gesperrt. Verf.)

Um zu zeigen, daß der gefundene Stoff wirklich neu sei, wird er mit den bekannten Gerinnungsfaktoren (Thrombin, Prothrombokinin und Thrombokinin, Prothrombin, Fibrinogen) verglichen, mit denen er «nichts gemein

haben darf», und festgestellt, daß im stark hämophilen Serum kein oder nur wenig Thrombokatalysin vorhanden ist.

Über den Mechanismus der Thrombokatalysinwirkung schreibt Lenggenhager [37d: p. 136]:

«Nicht nur per exclusionem, sondern auch per rationem muß eine Aktivierung des Prothrombokinins durch Thrombokatalysin gefordert werden. Dies geht schon daraus hervor, daß ein prothrombokininfrei gemachtes Plasma, welches ja Thrombokatalysin und alle andern Gerinnungsfaktoren noch enthält, mit Ca nicht gerinnen kann. Zusatz jedoch von hämophilem, von sich aus schwer gerinnbarem Prothrombokinin macht normale Gerinnung.

Deshalb nützt auch Zugabe von gereinigtem konzentriertem Thrombokatalysin zu prothrombokininfreiem Plasma nichts, das Plasma bleibt flüssig (oder gerinnt nur andeutungsweise nach vielen Stunden).»

Durch die Resultate vieler Untersuchungen – teilweise angestellt durch seine Schüler und Mitarbeiter, vor allem O. Hubacher, M. Spähni, Frau L. Büchler und H. Lüscher – kommt Lenggenhager zur Ansicht, daß Thrombokatalysin nicht durch Blutzellen gebildet wird, daß es im Pankreasgewebe vorkommt, Trypsincharakter hat und seine Wirkung deshalb durch Antitrypsin aufgehoben werden kann (künstliche hämophile Verhältnisse) und daß es für das Tempo des Gerinnungsablaufes verantwortlich ist. – Was die Hämophilie im besonderen betrifft, so sei aus dem entsprechenden Kapitel der Originaltext zitiert [37d: p. 189]:

«Zusammenfassung über Hämophilie. – Die hämophile Gerinnungsverzögerung kann vollständig erklärt werden durch Mangel (oder Fehlen) des plasmatisch gelösten Thrombokatalysins.

Eine Minderwertigkeit hämophiler Blutzellen und korpuskulärer Blutelemente läßt sich nicht nachweisen: Zu sofort zellfrei zentrifugiertem, normalem Zitratplasma versetzt, ergeben sie wiederum die für normale Blutzellen charakteristische Mehrbildung (Gerinnungszeit kürzer, Thrombinbildung wesentlich gesteigert).

Deshalb läßt sich nun auch die hämophile Blutgerinnung völlig normalisieren durch Übertragen von nur $^1/_{10}$–$^1/_{20}$ Volumen normalem, zellfreiem, mehrere Tage altem Serum.

Desgleichen kann die hämophile Gerinnungsstörung völlig normalisiert werden durch gereinigtes Thrombokatalysin (aber auch durch Trypsin). Die verminderte Retraktilität hämophilen Gerinnsels beruht nicht auf Unterfunktion der Plättchen, sondern ist durch die verzögerte Fibrinausfällung bedingt. Rasche Gerinnung des hämophilen Blutes durch hämophiles Thrombin bedingt normale Retraktion des Gerinnsels.

Gerinnungshemmende Stoffe (Antithrombin, Antifibrinogen, Antiprothrombin, Antithrombokinin und Antithrombokatalysin) lassen sich im hämophilen Blute nicht nachweisen. Der scheinbare Antithrombokiningehalt (Tocantins) beruht nur auf Mangel des thrombokatalytischen Effektes infolge Mangel an Thrombokatalysin.

Die Hämophilie kann durch i.v. appliziertes Thrombokatalysin vorübergehend gebessert, resp. vollständig normalisiert werden.»

Zu dieser Zeit wußte man noch nicht, daß es zwei verschiedene Gerinnungsfaktoren gibt, deren Mangel die uns heute bekannten zwei Hämophilieformen bedingen. Der 1941 entdeckte neue Gerinnungsfaktor, dem er den Namen Thrombokatalysin gab, sei nach der heute gebräuchlichen Nomenklatur identisch mit dem Faktor IX; so hat sich Professor Lenggenhager in einer persönlichen Mitteilung geäußert. Wenn dem so ist, hätten eigentlich die Nicht-

Identität zwischen dem bereits bekannten antihämophilen Globulin (Faktor VIII) und Lenggenhagers Thrombokatalysin schon früher festgestellt und damit gleichzeitig auch die zwei Arten der Hämophilie entdeckt werden können.

Diese Entdeckung machte dann 1950 in Zürich ein anderer Schweizer Gerinnungsphysiologe, Fritz Koller, welcher zusammen mit seinen Mitarbeitern folgendes berichtete:

Ein Patient namens Moëna hatte eine mit der Hämophilie klinisch und erbbiologisch vollständig übereinstimmende hämorrhagische Diathese, hingegen zeigte sich im Labor ein interessantes Phänomen. Das Plasma dieses Patienten hatte ebenfalls eine verlängerte Gerinnungszeit, gerann aber doch viel schneller als Hämophilieplasma. Mischte man die beiden, zeigte das Mischplasma nicht den erwarteten Mittelwert, sondern gerann in ganz normaler Zeit, selbst wenn das Mischungsverhältnis stark zugunsten des Hämophilieplasmas verschoben wurde. Daraus schlossen die Autoren, der Gerinnungsdefekt der neuen Diathese und jener der echten Hämophilie seien qualitativ verschieden, d. h. der hier fehlende Gerinnungsfaktor ist offenbar dort in normaler Konzentration vorhanden und umgekehrt. Koller schrieb dazu [33]:

«Wir sind zum Schluß berechtigt, daß die in unserer Familie vorliegende Blutungstendenz von der echten Hämophilie abgetrennt und als selbständige Form hämorrhagischer Diathese betrachtet werden muß. Es ist anzunehmen, daß diese Blutungsneigung mit einem andern Gen des Geschlechtschromosoms in Beziehung steht als die echte Hämophilie, eine Vorstellung, die dem modernen Genetiker keine Schwierigkeiten bereitet; wurden doch bereits ca. 30 verschiedene Gene im X-Chromosom nachgewiesen und noch viel mehr mit guten Gründen vermutet.»

Auf die Fragen der Nomenklatur, die sich im Zusammenhang mit der Entdeckung dieser neuen hämorrhagischen Diathese ergeben haben, ist bereits hingewiesen worden (s. S. 66). F. Koller übte auf ihre Klärung einen maßgebenden Einfluß aus. Bald konnte man auch feststellen, daß das Leiden innerhalb der gleichen Sippe stets durch den Mangel des gleichen Faktors bedingt ist, was übrigens zu erwarten war.

Die Unterteilung der Hämophilie in zwei Formen hat sich rasch durchgesetzt und ist heute unbestritten. Man fand, daß es sich beim Faktor VIII um ein plasmaaktives, lagerungs- und hitzelabiles Globulin, beim Faktor IX dagegen um ein serumaktives, lagerungs- und hitzestabiles Globulin [58] handelt, was für die Therapie von Bedeutung ist.

Neue, die hämophile Bluterkrankheit betreffende Entdeckungen sind in den letzten Jahren nicht mehr gemacht worden, was darauf hinweisen mag, daß die heute geltenden Ansichten über dieses Leiden grosso modo mit den tatsächlichen Verhältnissen übereinstimmen. Die Gerinnungsphysiologie ihrerseits hat selbstverständlich weitere Fortschritte gemacht, wozu auch die Schweiz ihren Beitrag geleistet hat, wird doch in den Forschungsabteilungen

der großen Chemieunternehmen, am Zentrallaboratorium des Blutspendedienstes des Schweizerischen Roten Kreuzes und im Gerinnungslaboratorium der Medizinischen Universitätsklinik Basel, wie auch andernorts, intensiv an der Klärung noch bestehender Probleme gearbeitet. So hat beispielsweise F. Koller den Faktor VII entdeckt. Man hat neue Koagulopathien gefunden, die teilweise ebenfalls einen Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Mangel aufweisen, doch ist dieser verbunden mit andern Defekten im Gerinnungsablauf, wie bei den erworbenen Gerinnungsstörungen, oder es gibt zusätzlich klinische und erbbiologische Unterschiede wie bei der Angiohämophilie [19a], bei welcher Frauen und Männer gleichmäßig befallen werden (autosomaler und dominanter Erbgang), und die Genese höchstwahrscheinlich vaskulärer Art ist, die verminderte Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Aktivität hingegen nur eine untergeordnete Rolle bei der Pathogenese spielt und als Begleitsymptom betrachtet werden muß. Heute beschäftigen sich die Gerinnungsphysiologen in erster Linie mit den Problemen der Antikoagulation und der Fibrinolyse. Noch ist aber der Blutgerinnungsablauf nicht restlos aufgeklärt, neue Faktoren sind entdeckt oder theoretisch postuliert worden, wie die folgende Übersicht zeigt. Wichtig für die Hämophilie ist die Suche nach besseren therapeutischen Möglichkeiten, worauf im nächsten Kapitel kurz eingegangen wird.

Übersicht über die Koagulopathien [19a]

Gerinnungsfaktoren		Hereditäre Koagulopathien
Faktor I	Fibrinogen	Afibrinogenämie
Faktor II	Prothrombin	Prothrombinmangel
Faktor III	Gewebsthrombokinase	–
Faktor IV	Kalzium	–
Faktor V	Proakzelerin	Parahämophilie
Faktor VI	hypothetisches Umwandlungsprodukt des Faktors V	
Faktor VII	Prokonvertin	Faktor-VII-Mangel
Faktor VIII	antihämophiles Globulin	Hämophilie A
Faktor IX	Christmas-Faktor	Hämophilie B
Faktor X	Stuart-Prower-Faktor	Stuart-Faktor-Mangel
Faktor XI	PTA, Rosenthal-Faktor	PTA-Mangel
Faktor XII	Hageman-Faktor	Hageman-Faktor-Mangel
Faktor XIII	fibrinstabilisierender Faktor	FSF-Mangel

Aus den bisherigen Ausführungen und den zitierten Originalstellen geht die bunte Symptomatik der Hämophilie deutlich hervor. Die heftigen Blutungen und besonders die tagelang dauernden Nachblutungen schon nach Bagatellverletzungen und kleinen chirurgischen Eingriffen, besonders nach Zahnextraktionen, und das gehäufte Nasenbluten sind seit jeher die oftenkundigsten klinischen Zeichen der Bluterkrankheit gewesen. Eindrucksvoll sind auch die oft gewaltigen subkutanen Hämatome und die Blutergüsse in die Gelenke, welche den Betroffenen überdies erhebliche Schmerzen verursachen können; nicht so selten treten aber auch innere Blutungen auf aus der Niere, den Lungen und der Muskulatur, die wohl durch ein unbemerkt stattgefundenes Mikrotrauma (Hustenstoß, Muskelfaserzerrung usw.) ausgelöst werden. Selten, aber entsprechend schwerwiegend sind Blutungen im Zentralnervensystem, führen doch nach einer Zusammenstellung aus dem Jahre 1952 [29] solche Blutungen in 63% der Fälle ad exitum, wobei die Prognose bei der Hämatomyelie etwas besser sein soll als bei subduralen Hämatomen und eigentlichen Hirnblutungen.

Wenn früher ganz verschiedene klinische Kriterien für die Diagnose der Hämophilie angeführt wurden – es sei erinnert an das 'typische' Aussehen (blaß, schwarze Haare, blaue Augen, deutliche Gefäßzeichnung auf der Haut), den Zusammenhang mit der Gicht, die Ernährung, das 'wässerige Blut' –, traten allmählich neben der hereditären Komponente die nach primärer Blutstillung ein paar Tage später auftretende Nachblutung und die fast pathognomonische Gelenkblutung mit ihren für die Gelenkfunktion so schwerwiegenden Folgen in den Vordergrund, noch bevor die gerinnungsphysiologische Abklärung die Sicherung der Diagnose erlaubte. – Wie bunt die Symptomatik bei einem einzelnen Bluter sein kann, soll der folgende Auszug aus einer Krankengeschichte illustrieren, welche der Zürcher Chirurg Friedrich Horner 1906 publizierte [26: p. 4]:

«Der Lebenslauf des Patienten nun bietet eine typische, an hämophilen Ereignissen reichhaltige und abwechslungsreiche Krankengeschichte, in welcher sich Nasen-, Mundschleimhaut-, Haut-, Muskel-, Gelenk- und Nierenblutungen in kürzeren oder längern Intervallen, in verschiedener Intensität sozusagen ablösen ...

Im 2. Jahre machte Patient Keuchhusten durch, mit sehr heftigen und andauernden Blutungen aus der Nase, welch letztere sich nach überstandener Krankheit später oft wiederholten ...

Im 4. Jahre traten zum ersten Mal im rechten Fußgelenk Schwellungen und intensive Schmerzen auf, ohne daß eine Verletzung vorausgegangen wäre ... Von nun an traten diese Schwellung und die Schmerzen bald im rechten, bald im linken Fußgelenk, im Jahr mehrere Male, in verschiedener Intensität und Dauer auf ...

Im 9. Jahre ließ sich Patient im Spital Biel fünf, wie man glaubte, von den vielen eisen-

haltigen Medikamenten cariös gewordene Zähne resp. Zahnstummel entfernen, worauf eine 8 Tage und Nächte dauernde Blutung eintrat, die den Patienten an Grabesrand brachte – er mußte dann mit starkem Kaffee, Cognac, Rotwein, Fleischextrakt wieder aufgepäppelt werden.

In den folgenden Jahren zeigten sich die Gelenkschwellungen an der Schulter und den Ellbogen, stets nur an einem Gelenk aufs Mal, ohne Fieber, aber unter großen Schmerzen, dann in den Kniegelenken, den Mittelgelenken der Finger und den Grundgelenken der Zehen ... Zwischenhinein Blutungen aus Nase und Zahnfleisch, letztere oft derart, daß der Patient im Schlafe von einer 'maulvollen' Blutung überrascht wurde, die Hemd und Kissen durchtränkte ... Vom 10.–11. Jahre an traten dann Nierenblutungen hinzu, so daß Patient reines dunkel-blaurotes Blut zu entleeren glaubte, mit vorausgehenden dumpfen Schmerzen in der Nierengegend ...

Im 30. Jahre fiel Patient beim Absteigen von einem Omnibus auf die linke Gesäßseite, wo ein handtellergroßer blauer Fleck auftrat, der sich zusehens vergrößerte. Die betreffende Gesäßseite schwoll an und verursachte durch die große Spannung so erhebliche Beschwerden, daß sich der Patient ins französische Hospital in London aufnehmen ließ ...

Im Sommer 1893 fühlte Patient nach einem längeren Dauerlauf zum Dampfschiff wegen Verspätung Schmerzen auf der linken Beckenseite oberhalb des Oberschenkelknorrens, es trat daselbst Schwellung und in größerer Ausdehnung blutrote Verfärbung der Haut auf, die dann in grün und gelb abblaßte; er war gezwungen, eine Zeitlang dieser seitlichen Schwellung wegen zu hinken und der Spannung wegen mit nach links geneigtem Oberkörper zu gehen ...

Im Sommer 1901 wollte Patient in seinem Laden – er hat den für ihn gefährlichen Beruf des Coiffeurs aufgegeben – ein Fläschchen auf ein etwas hochgelegenes Fach versorgen und gab sich, da er das betreffende Gestell nicht ohne weiteres erreichen konnte, einen kleinen Ruck mit gestrecktem Arm. Sofort empfand Patient in der rechten Weiche einen stechenden Schmerz, der bis in 2–3 Stunden sehr heftig wurde, sich nach unten und vorn gegen die rechte Unterbauchgegend ausdehnte, wo auch eine größere druckempfindliche Schwellung auftrat ...

Im November/Dezember 1904 zog sich Patient durch eine kleine Distorsion ein Haemogenu maximalster Füllung zu, das äußerst schmerzhaft war; sämtliche Taschen der Kniegelenkkapsel waren dermaßen mit Blut vollgepumpt, die Spannung der Kapsel und der Haut darüber so intensiv, daß dieselben zu platzen drohten ...

In letzter Zeit scheinen die 'haemophilen Ereignisse' doch etwas seltener zu werden, was im Hinblick auf die von allen Autoren bestätigte Beobachtung, daß mit zunehmendem Alter die Konstitutionsanomalie sich allmählich zu bessern pflegt, nicht auffällig sein kann und nicht dagegen spricht, daß der nun 45 Jahre alte Patient doch ein echter Haemophile ist ...»

Noch weit vielfältiger als die klinische Symptomatik ist die Liste der therapeutischen Maßnahmen, welche die Ärzte ausprobierten, um ihre Patienten vor dem Verblutungstode zu retten. Da die Kenntnisse über Ätiologie und Pathogenese der Krankheit erst neueren Datums sind, ist diese Polypragmasie durchaus verständlich. Der eben zitierte Fr. Horner meint dazu [26: p. 13]:

«Die Zahl der Mittel, die dem Patienten gegen seine Diathese angeraten worden sind und die er angewendet hat, ist Legion. Alle möglichen Eisenpräparate, Arsen, Milchkuren, Soolbäder, -ine, -gene, -ose etc. Da die Gelenkschwellungen anfänglich für traumatisch oder rheumatisch angesehen worden, der Einreibungen und Salicylpräparate unzählige, Terpentinkapseln für die Nierenblutungen (sic!), auch die Quacksalber und Kurpfuscher blieben nicht unbegrüßt – alles ohne Erfolg – im Gegenteil, Patient behauptet und wohl mit Recht, er habe den Eindruck gewonnen, daß bei Einnahme von sogenannten 'blutbildenden Mitteln' die Blutungen häufiger und intensiver sich einzustellen pflegen.»

Weil Tamponaden, Kompressen, Verbände und Wundnähte die Blutungen nicht zu stillen vermochten, versuchte man es mit Aderlaß, Schröpfen und Er-

weiterung der Wunde, um das überfüllte Kreislaufsystem zu entlasten. Der Versuch, die blutende Wunde mit Tischlerleim zu verkleben, zeigt eindrücklich die Hilflosigkeit des Arztes gegenüber diesem unheimlichen Leiden. Zum Einnehmen verschrieb man alles mögliche: Jodeisen, essigsaures Ammonium, Secale cornutum, dann lange Zeit Glaubersalz, nachdem es J. C. Otto in seiner Mitteilung aus Amerika als Mittel der Wahl angepriesen hatte. Doch auch damit blieb Ärzten und Patienten die Enttäuschung nicht erspart. Bei dieser Ohnmacht der Schulmedizin ist es nicht verwunderlich, wenn die betroffenen Familien bei der Naturmedizin Zuflucht suchten und der Aberglaube Blüten trieb. Man preßte Apfelbaummoos in die blutende Wunde, aß rohe, geriebene Kartoffeln, verbot den Müttern zu stillen und ließ die Kranken besprechen. So kam auch Rasputin vor gut 50 Jahren zu großem Einfluß am Zarenhof, weil er den hämophilen Zarewitsch mit seinen hypnotischen Kräften 'behandelte'.

Realistisch denkende Männer wußten aber sehr wohl um ihr Unvermögen. So schrieb noch Hermann Sahli, der doch der Hämophilieforschung neue und entscheidende Impulse gab, indem er auf die gestörte Blutgerinnung aufmerksam machte, klipp und klar [55a]:

«Es ist bis jetzt kein Mittel bekannt, welches auch nur mit einiger Wahrscheinlichkeit im Stande wäre, die hämophile Constitutionsanomalie als solche in wirksamer Weise therapeutisch zu beeinflussen ...»

Das Verschontbleiben des weiblichen Geschlechts führte einzelne Forscher auf die Idee, weibliche Hormone therapeutisch anzuwenden. Andere sahen einen Zusammenhang zwischen der Abnahme der Blutungstendenz mit zunehmendem Alter und der verminderten Produktion von Geschlechtshormonen durch das Keimepithel, weshalb sie die Kastration empfahlen. Wieder andere meinten, durch Bestrahlung der Milz und des blutbildenden Knochenmarks das Leiden bessern zu können. In Bern entwickelte Anton Fonio, überzeugt von der pathogenetischen Rolle der Thrombozyten, als erstes Gerinnungsmittel das Coagulen, ein Plättchenextrakt aus Rinderblut. Um die gleiche Zeit führte der Spanier Felipe Llopis die Nateine-Tabletten und das Natel-Pulver ein, beides Vitaminprodukte, weil er die Hämophilie auf eine Störung im Metabolismus gewisser Vitamine zurückführte. Neben der schon erwähnten Zufuhr weiblicher Hormone und Ovarialextrakte machte der Schweizer Paul Niehans den Versuch, durch Implantation von Ovarien auf Bluter die Krankheit günstig zu beeinflussen.

Eindeutig gebessert hat sich die Situation erst mit dem Aufkommen der Bluttransfusion. Bekannt war diese Möglichkeit schon im letzten Jahrhundert, nur verbot das Risiko häufiger Zwischenfälle die Anwendung; bereits in einer Dissertation aus dem Jahre 1869 ist zu lesen [1]:

«Als ultimum refugium würde die Transfusion zu instituiren sein, wie in einem Fall in England, in welchem nach einer Schieloperation unstillbare Blutung eingetreten war; in diesem Falle war sie lebensrettend.»

Der Schweizer Robert Feissly konnte 1923/24 als erster eindeutige Erfolge melden durch Transfusion von plättchenfreiem Normalplasma. Die Vollblut- und Plasmatransfusion wurde rasch zum Mittel der Wahl bei hämophilen Gerinnungsstörungen; bloß zur lokalen Blutstillung, z. B. in den Wundhöhlen nach Zahnextraktionen, brauchte man noch – oft auch zusätzlich – Hämostyptika. Als es den Gerinnungsphysiologen gelang, die Plasmafaktoren zu isolieren, welche für die hämophile Gerinnungsstörung verantwortlich sind, gingen die Chemiker daran, Konzentrate herzustellen, welche diese Faktoren VIII oder IX enthalten und für die Notfall- oder Substitutionstherapie verwendet werden können. Allerdings bereitet ihnen die Instabilität des antihämophilen Globulins (Faktor VIII) noch immer Schwierigkeiten. Eine vollständige Übersicht über die heute mögliche Hämophiliebehandlung ist kürzlich erschienen [19b]. In neuester Zeit sind Versuche mit ε-Aminokapronsäure im Gang, deren Resultate noch nicht vollständig vorliegen. Professor A. Fonio, der sich selber auch damit beschäftigte, war recht optimistisch; er könne eindeutig gebesserte Fälle vorlegen (persönliche Mitteilung 1966). Nach F. Koller hat die ε-Aminokapronsäure eine gute antifibrinolytische Wirkung bei Hämophilen mit Hämaturie [35b].

Trotz der heute recht guten Präparate, welche dem Arzt zur Verfügung stehen, bleibt die Therapie eine symptomatische, weil die Hämophilie an sich unheilbar ist, beruht doch die Ursache der Krankheit auf einer Genmutation, die rückgängig zu machen bisher nicht gelungen ist und auch in nächster Zukunft kaum gelingen dürfte. Deshalb ist der Verhütung der Krankheit, der Prophylaxe, ebenso große Aufmerksamkeit zu schenken wie der Therapie. So findet sich denn schon früh die Ansicht, man müsse den jungen blutenden Männern die Ehe verbieten oder sie operativ zeugungsunfähig machen. Abgesehen von der ethischen Problematik eines solchen Verbotes und der Tatsache, daß neben den kranken auch völlig gesunde Kinder geboren werden können, wäre das Resultat völlig unbefriedigend, da es ja bei der Hämophilie infolge des rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbganges vor allem die Frauen sind, welche als Konduktorinnen die krankhafte Anlage weitervererben. Bis vor kurzem war es aber nicht möglich, diese Erbträgerinnen zu erkennen, bevor sie einen Bluterknaben geboren hatten; und allen weiblichen Angehörigen einer Bluterfamilie die Ehe zu verbieten, kam natürlich nicht in Frage. Auch heute ist mit gerinnungsphysiologischen Untersuchungsmethoden eine ganz klare Trennung zwischen erblich belasteten und nicht belasteten Frauen nicht möglich, denn noch unterteilen die Forscher die Gruppe der Konduktorinnen in sichere und wahrscheinliche. Zudem ließe sich die Hämophilie durch ein allgemeines Eheverbot für alle Angehörigen einer Blutersippe nicht ausrotten, denn nach wie vor treten sporadische Fälle auf.

Immerhin erlauben die heute mögliche eindeutige Diagnose und die Erfas-

sung der Konduktorinnen eine fundierte Prognose und eine bessere Eheberatung. Zu diesem Zweck ist es wichtig, daß einerseits alle Bluter bekannt und die Stammbäume stets nachgeführt sind, anderseits müssen die Angehörigen der Bluterfamilien wissen, wo sie sich beraten lassen können und wo ihnen geholfen werden kann. Es war einmal mehr Anton Fonio, der auf diesem Gebiet Pionierarbeit geleistet hat. Dank seinen ausgedehnten Stammbaumforschungen war es ihm möglich, schon in den 1930er Jahren für die Schweiz eine sogenannte Bluterkarte aufzustellen, welche dann stets nachgeführt worden ist ebenso wie die Stammbäume. Da ein Eheverbot nicht in Frage komme, meint Fonio, müsse besonderer Wert auf die Eheberatung und die Aufklärung der Bluter über ihre Krankheit gelegt werden. Dazu machte er schon 1937 konkrete Vorschläge [15]:

«... Es wäre zu fordern, daß sowohl Bluterkarten als Stammbäume und alle Aufzeichnungen über die Bluterfamilien und deren Mitglieder in bestimmten Zeitintervallen, z. B. alle 3 Jahre, bereinigt und ergänzt werden, damit auch in Zukunft jederzeit eine genaue Kontrolle, namentlich der lebenden Bluter und Konduktoren, ermöglicht werde. Die Bluterfamilien sollten von der Errichtung einer solchen Zentralstelle in Kenntnis gesetzt werden. Außerdem wäre eine gut organisierte Aufklärungstätigkeit unter den Bluterfamilien zu fordern, um ihre Mitglieder über das Wesen der Bluterkrankheit, ihre Gefahren und ihre Vererbungsart zu orientieren. Dann erst dürfte eine Eheberatungsstelle auf Erfolg rechnen ...»

Die alte sozialmedizinische Forderung Fonios ist inzwischen in Erfüllung gegangen. Am 6. November 1965 wurde in Bern die Schweizerische Hämophiliegesellschaft gegründet und der internationalen World Federation of Haemophilia angeschlossen. Ihre Aufgaben sind vielfältig: Registration aller Bluter und Konduktorinnen und Nachführung der Stammbäume, Eheberatung, Abgabe eines Merkblattes mit Hinweisen auf prophylaktische und Notfallmaßnahmen, einer Liste der medizinischen Zentren (gerinnungsphysiologische Laboratorien, intern-medizinische, pädiatrische, orthopädische und zahnärztliche Abteilungen), welche für die Behandlung hämophiler Patienten besonders eingerichtet und darin erfahren sind, und Ausstellung einer persönlichen Hämophiliekarte für alle Mitglieder, auf welcher Blutgruppen, Typ der Hämophilie, eventuell vorhandene Antikörper und Adresse des Hausarztes und des Spitals, wo der Patient bekannt ist, vermerkt sind. Daneben ist es wichtig, der Hämophilie als sozialem Problem besondere Aufmerksamkeit zu schenken: Schulungsmöglichkeiten, Berufsberatung, Wahrung von Versicherungsinteressen usw. Eine ganz wesentliche Aufgabe der Gesellschaft liegt auf psychologischem Gebiet, indem sie den Blutern helfen soll, zu ihrem Leiden eine positive Einstellung zu gewinnen, um ihr Leben lebenswert zu gestalten, auch wenn sie auf verschiedenes verzichten müssen. Und wenn mit Hämophilie belastete Frauen und Männer auf eigene Kinder verzichten, weil sie sich mitverantwortlich fühlen für die kommenden Generationen, so verdienen sie die Hochachtung aller ihrer gesunden Mitmenschen.

Zusammenfassung

Die Arbeit beginnt mit der heute gültigen Definition der Hämophilie, einer Abgrenzung gegenüber anderen erblichen hämorrhagischen Diathesen und einer übersichtsmäßigen Inhaltsangabe der einzelnen Kapitel. Dann werden alte und älteste Nachrichten über die Krankheit aus verschiedenen geographischen Räumen angeführt, bevor die ersten Beobachtungen aus der Schweiz, von Felix Platter bis Peter Alois Vieli, im Originaltext wiedergegeben und ausführlich kommentiert werden. Das nächste Kapitel befaßt sich vorerst mit den Problemen rund um die Vererbung: Erbregeln, Erbprognose, sporadische Fälle, heterozygote Konduktorinnen und homozygote weibliche Hämophilie, die heute von vielen Autoren als erwiesen angenommen wird; im zweiten Teil wird gezeigt, wie durch jahrzehntelange Forscherarbeit die heute ziemlich vollständigen Schweizer Bluterstämme und -karten entstanden sind, wobei der Stamm von Tenna als am besten erforscht und jener von Wald als am weitesten zurückreichend (bis ungefähr 1550) gilt. Mannigfaltigkeit und Wandel der Ansichten über die Ursache der Krankheit zeigt der Abschnitt über die Ätiologie und die Pathogenese: Ist die Hämophilie eine Infektionskrankheit oder mit dem Skorbut identisch, ist sie bedingt durch einen anatomischen Organfehler, durch Blutgefäß- oder Nervenstörungen, oder liegt ihr Wesen im Blute selber? Es folgt dann ein kurzer Überblick über die Entwicklung der Blutgerinnungsphysiologie mit spezieller Berücksichtigung der hämophilen Gerinnung, bevor auf die Beiträge von Schweizer Gerinnungsphysiologen (u. a. Sahli, Fonio, Feissly, Lenggenhager und Koller) zur Lösung des hämophilen Gerinnungsrätsels eingegangen wird. Ein kurzes und letztes Kapitel ist Fragen der klinischen Symptomatik, der Therapie und der Prophylaxe gewidmet.

Zeittafel

Jahr	Allgemeine Entwicklung	Beitrag der Schweiz
vor 500	Im «Talmud babli» älteste Nachricht: Verblutungstod nach Beschneidung.	
um 1000	Bericht des Abulkasim über eigenartige Blutungen.	
1539	A. Benedetti berichtet über den Verblutungstod eines venezianischen Barbiers.	
1614		F. Platter beschreibt tödlichen Blutfluß nach Zahnextraktion.
1624	Ph. Hoechstetter empfiehlt den Aderlaß als Therapie.	
1627		W. Fabri von Hilden (Fabricius Hildanus): Bericht aus Bern, wo er Stadtarzt war, über starke Blutungsneigung und Verblutungstod.
1722	G. Lanzoni beobachtet tödliche Blutung aus Schröpfwunden.	
1728	P. Fauchard beschreibt heftige Blutung nach Zahnextraktion.	
1757		A. v. Haller berichtet über Verblutungstod nach Zahnextraktion.
1767		C. E. Berdot beschreibt das Phänomen der Nachblutung.
1784	W. Fordyce empfiehlt Bittersalz als Therapie.	
1793	W. Consbruch macht auf die familiäre Häufung und das Verschontbleiben der Frauen aufmerksam.	
1798	A. Rave, selber Arzt, beschreibt die Bluterkrankheit, an welcher er selber und seine Brüder leiden.	
1803	J. C. Otto macht die erste Mitteilung aus Amerika. Glaubersalz als Mittel der Wahl.	

Jahr	Allgemeine Entwicklung	Beitrag der Schweiz
1820	Chr. Nasse gibt eine erste Übersicht und stellt eine klare Erbregel auf.	
1828	F. Hopff (Schüler Schoenleins) benennt die Krankheit mit dem Terminus «Hämophilie».	
1831		Erste eingehende Beobachtung einer hämophilen Blutung in der Schweiz durch K. Richard in Wädenswil.
1837		F. Thomann erwähnt den ersten Bluter von Tenna GR.
1838		G. Dubois macht die erste eindeutige Mitteilung aus dem französischen Sprachgebiet.
1840	S. Lane gelingt die erste erfolgreiche Bluttransfusion bei einer Blutung.	
1846		P. A. Vieli stellt eine erste Genealogie der Tennaer Bluter auf.
1855	L. Grandidier schreibt die erste Monographie und hält sporadisches Auftreten für möglich.	Grandidier erwähnt ausführlich die Mitteilungen von Vieli über den Bluterstamm von Tenna.
1869	R. Assmann rät zur Transfusion als «ultimum refugium».	
1876		H. Immermann sieht als Ursache ein Mißverhältnis zwischen Gefäßweite und Blutvolumen.
1877	H. Lossen stellt neue Erbregel auf.	
1880		H. Stahel beschreibt erstmals die Bluter von Wald.
1881	W. Bokelmann: Das Gelenkleiden wegen Bluterguß wird gegenüber dem rheumatischen Zustandsbild differenziert.	
1882	G. Bizzozero beobachtet als erster Blutplättchen in vivo.	
1885		A. Hoessli erforscht den Stamm von Tenna bis ungefähr 1660 und formuliert eine eigene Erbregel.
1892	A. Schmidt publiziert eine zusammenfassende Monographie über die Blutgerinnung.	

Jahr	Allgemeine Entwicklung	Beitrag der Schweiz
1900/03	H. de Vries macht seine Mutationstheorie bekannt.	
1904/05	P. O. Morawitz hält die Blutgerinnung für einen fermentativen Prozeß.	
1905		H. Sahli sieht den Grund der mangelhaften Gerinnungsfähigkeit in der verminderten Abgabe von Thrombokinase durch die Blut- und Gefäßzellen.
1911	T. Addis kann die Gerinnungszeit mit normalem Plasmaglobulin verkürzen.	
1912	Bulloch und Fildes publizieren eine umfassende Übersicht über die gesamte einschlägige Literatur. W. Weinberg stellt die Hypothese der rezessiv-geschlechtsgebundenen Vererbung auf.	
1915		A. Fonio nimmt qualitative Minderwertigkeit der hämophilen Plättchen an.
1920	C. Bucura untersucht alle Fälle von sogenannter weiblicher Hämophilie.	
1922	K. H. Bauer beweist die Richtigkeit der Hypothese von Weinberg.	
1923/24		R. Feissly macht die ersten Injektionen mit plättchenfreiem Plasma.
1924	K. H. Bauers Hypothese des rezessiven Letalfaktors.	
1930	H. Schloessmann schreibt eine ausführliche Monographie.	T. Hoessly vermag alle Stammlinien von Tenna auf ein Stammelternpaar zurückzuführen.
1932		A. Fonio: hämophile Plättchen geben wegen erhöhter Resistenz die Thrombokinase zu langsam ab.
1933		A. Fonio entdeckt den Stamm Pool-Pool von Soglio im Bergell.
1934		H. Pfenninger eruiert das Stammelternpaar der Bluter von Wald.
1936		K. Lenggenhager: Das hämophile Plasmaprothrombokinin ist resistenter, daher die verzögerte Gerinnung.

Jahr	Allgemeine Entwicklung	Beitrag der Schweiz
1937	Patek und Taylor nennen den fehlenden Plasmafaktor «antihämophiles Globulin».	A. Fonio stellt die Berner Bluterstämme zusammen und fordert eine zentrale Beratungsstelle.
1941		K. Lenggenhager entdeckt und isoliert das Thrombokatalysin.
1945		A. Fonio beschreibt das Phänomen der «Hämophilierung» der Retraktion.
1947	Nach Haldane sind die Mutationen in den männlichen Gonaden 10mal häufiger als in den weiblichen.	
1949		A. Fonio publiziert die sporadischen Stämme der Schweiz samt einer neuen Bluterkarte.
1950	Brinkhous züchtet homozygote hämophile Hündinnen.	F. Koller entdeckt den Faktor-IX-Mangel.
1951	Merskey eruiert homozygote hämophile Frauen.	
1953	Rosenthal entdeckt den PTA-Mangel (Faktor XI).	M. A. Pianta ergänzt die Stämme von Tenna und von Soglio (Bergell).
1954		Bereinigung der Nomenklatur durch F. Koller.
1955	F. Vogel erklärt die beiden Hämophilieformen durch Pseudoallelie.	
1956		A. Fonio weist auf das abnormale morphologische Verhalten der hämophilen Plättchen im Dunkelfeld hin.
1957		W. Hasler beschreibt den Bluterstamm von Oberägeri.
1958		J. K. Moor-Jankowski u. Mitarb. publizieren ihre großangelegte Untersuchung über Tenna.
1961		A. Fonio stellt eine neue Bluterkarte der Schweiz zusammen.
1962	M. Lyon erklärt die manifeste heterozygote weibliche Hämophilie durch starke Penetranz.	
1965		Gugler u. Mitarb.: Konduktorinnen zeigen verminderte Faktor-VIII- und Faktor-IX-Aktivität. Gründung der Schweizerischen Hämophilie-Gesellschaft.

Bibliographie

1. Assmann R.: Die Hämophilie. Diss. Berlin 1869, p. 34.
2. Beck E.: Die klassische Blutgerinnungstheorie. Diss. Zürich 1966.
3. Benedictus A.: Omnium a vertice ad calcem morborum signa, causae, indicationes et remediorum compositiones utendique rationes. Henric Petri, Basel 1539, lib. IV, cap. 4, p. 203.
4. Berdot C. E.: Haemorrhagia labri inferioris. Acta Helvetica, vol. VI, obs. IV, p. 191. Im-Hof, Basel 1767.
5. Bokelmann W.: Über die Natur und Bedeutung der haemophilen Gelenkaffectionen. Diss. Göttingen 1881, p. 39.
6. Bucura C.: Über Hämophilie beim Weibe. Wien 1920.
7. Bulloch W. und Fildes P.: Hemophilia. Treasury of human inheritance. London 1912.
8. Consbruch G. W. Ch.: Medicinische Ephemeriden nebst einer medicinischen Topographie der Grafschaft Ravensberg. Chemnitz 1793, p. 267.
9. Dubois G.: Observation remarquable d'hémorraphilie. Gaz. méd. Paris *6*, 43 (1838).
10. Duckert F.: Les troubles de la coagulation dans l'hémophilie. Méd. et Hyg. (Genève) *23*, 1192 (1965).
11. Fabri W.: Opera quae extant omnia, partim ante hac excusa, partim nunc recens in lucem edita. Frankfurt am Main 1629. Übersetzt von F. Greiffen: Obs. LXXVII, p. 799. Beyer, Frankfurt 1652.
12. Fauchard P.: Observation sur une dent, dont ... Le Chirurgien Dentiste *1*, 263 (1728).

13a. Feissly R.: Séparation des facteurs plasmatiques intervenant dans la formation de la thrombine. Helv. med. Acta *7*, 583 (1941).

13b. Feissly R.: Sur les protéinases contenus dans la fraction «acido-globulines» de divers plasmas. Schweiz. med. Wschr. *72*, 516 (1942).

13c. Feissly R.: Sur l'activateur plasmatique de la prothrombine. Schweiz. med. Wschr. *73*, 925 (1943).

13d. Feissly R.: Nouvelles études sur l'hémophilie, II. Helv. med. Acta *11*, 177 (1944).

13e. Feissly R.: Recherches sur la nature et l'origine de la thrombokinase plasmatique. Helv. med. Acta *12*, 215 (1945).

13f. Feissly R.: Nouvelles études sur l'hémophilie, III. Helv. med. Acta *12*, 467 (1945).

14a. Fonio A.: Über die Gerinnungsfaktoren des hämophilen Blutes. Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. *28*, 313 (1914).

14b. Fonio A.: Über vergleichende Blutplättchenuntersuchungen. Corresp.Bl. Schweiz. Ärzte *45*, 1505 (1915).

14c. Fonio A.: Die Unterkühlungs-Zentrifugiermethode. Z. klin. Med. *119*, 687 (1932).

14d. Fonio A.: Der neue hämophile Stammbaum Pool-Pool aus Soglio-Bergell. Z. klin. Med. *125*, H. 1/2 (1933).

14e. Fonio A.: Die Hämophilie. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. *51*, 441 (1936).

14f. Fonio A.: Die sporadische Hämophilie in der Schweiz. Schweiz. med. Wschr. *79*, 827 (1949).

14g. Fonio A.: Die erblichen und die sporadischen Bluterstämme der Schweiz. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. *10*, Fasc. 5 (1954).

14h. Fonio A.: Über die Morphologie und den Gestaltwandel der hämophilen Thrombocyten. Schweiz. med. Wschr. *86*, 1439 (1956).

14i. Fonio A.: Über das Verhalten der Thrombocyten bei den Hämophilen und ihren Konduktorinnen. Schweiz. med. Wschr. *89*, 1026 (1959).

14k. Fonio A.: Die Gerinnungsfaktoren bei der Hämophilie. Schwabe, Basel/Stuttgart 1961.

15. Fonio A., Lanz und Tillmann: Die Bluterkrankheit im Kanton Bern. Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch. *12*, H. 3/4 (1937).
16. Fordyce W.: Sammlung auserlesener Abhandlungen *11*, 477 (1785).
17a. Grandidier L.: Die Hämophilie oder die Bluterkrankheit. Leipzig 1855.
17b. Grandidier L.: Die Hämophilie oder die Bluterkrankheit. Leipzig 1877, p. 5.
18. Grote L. R.: Die Medizin der Gegenwart in Selbstdarstellungen, Bd. 5, p. 177. Meiner, Leipzig 1925.
19a. Gugler E.: Angiohämophilie. Schweiz. med. Wschr. *90*, 534 (1960).
19b. Gugler E.: Le traitement de l'hémophilie. Méd. et Hyg. (Genève) *23*, 1202 (1965).
20. Gugler E., Rosin S. und Bütler R.: Gerinnungsphysiologische Untersuchungen bei heterozygoten Anlageträgerinnen der Hämophilie. Schweiz. med. Wschr. *95*, 321 (1965).
21. Hasler W.: Der Bluterstamm von Ober-Ägeri mit einer Ergänzung des Stammbaumes vom Zürcher Oberland. Diss. Zürich 1957.
22a. Hoechstetter Ph.: Rariorum observationum medicinalium decades sex. Wien 1624–1627.
22b. Hoechstetter Ph.: Rariorum observationum medicinalium ... Neu herausgegeben und ergänzt vom Sohn des Verfassers Joh. P. Hoechstetter. Wien 1674.
23. Hoessli A.: Geschichte und Stammbaum der Bluter von Tenna. Diss. Basel 1885.
24. Hoessly T.: Der Stammbaum der Bluter von Tenna. Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch. *5*, H. 3/4, Abschnitt B (1930).
25. Hopff F.: Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödlichen Blutungen. Diss. Würzburg 1828.
26. Horner F.: Festschrift überreicht zur Feier der 25jährigen Tätigkeit des Herrn Prof. Dr. Krönlein als Direktor der chirurgischen Klinik in Zürich. Zürich 1906.
27. Hubacher O.: Das Thrombokatalysin, ein neuer Gerinnungsstoff. Diss. Bern 1943.
28. Hunger R.: Untersuchungen über die Störungen der Retraktion bei der Hämophilie und deren Zusammenhang mit den Gelenkblutungen, p. 27. Diss. Bern 1961.
29. Imhof H.: Über das Vorkommen von hämophilen Blutungen am und im Zentralnervensystem. Diss. Bern 1952.
30a. Immermann H.: Handbuch der allgemeinen Ernährungsstörungen. Bd. II, p. 415. Leipzig 1876.
30b. Immermann H.: Hämophilie. Ziemssens Handbuch (2. Aufl.), Bd. 13, p. 415. 1879.
31. Klapersak J.: Altes und Neues über Haemophilie, p. 17. Diss. Leipzig 1926.
32. Koch W.: Die Bluterkrankheit in ihren Varianten. Stuttgart 1889.
33. Koller F., Krüsi und Luchsinger: Über eine besondere Form hämorrhagischer Diathese. Schweiz. med. Wschr. *80*, 1101 (1950).
34. Koller F., Cramer, Flückiger, Gasser, Loeliger und Matter: Hemophilia B. Acta haemat. *10* (1953).
35a. Koller F.: Zur Differenzierung der Hämophilie. Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch. *28*, H. 1/4 (1953).
35b. Koller F.: Méd. et Hyg. (Genève) *1967*, 136.
36. Lanzoni G.: Haemorrhagia letalis ex scarificatione. Ephem. Nat. Curios. Cent. IX, p. 13. Augsburg 1722.
37a. Lenggenhager K.: Neue Ergebnisse der Blutgerinnungsforschung. Helv. med. Acta *1*, 527 (1935).
37b. Lenggenhager K.: Die Lösung des hämophilen Blutungs- und Gerinnungsrätsels. Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. *44*, 425 (1936).
37c. Lenggenhager K.: Neue Tatsachen der Blutgerinnungslehre. Helv. med. Acta *7*, 262 (1940).
37d. Lenggenhager K.: Weitere Fortschritte in der Blutgerinnungslehre. Thieme, Stuttgart 1949.
38. Lossen K.: Die Bluterfamilie Mampel bei Heidelberg. Dtsch. Z. Chir. 1877.
39. Meckel J. F.: Über ungewöhnliche Neigung zu Blutungen. Dtsch. Arch. Physiol. *2*, 138 (1816).

40. Moor-Jankowski J.: Haemophilie B. Genetische und gerinnungsphysiologische Aspekte. Karger, Basel 1958.
41. Moor-Jankowski J. K.: Haemophilie B. Untersuchungen an einem weitverbreiteten Bluterstamm. Karger, Basel 1958.
42. Morawitz P. O.: Die Chemie der Blutgerinnung. Ergebn. Physiol. *4*, 307 (1905).
43. Nägeli O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1908.
44a. Nasse Ch. F.: Über den Einfluß, den hellrothes Blut auf die Entwicklung und die Verrichtung des menschlichen Körpers hat, aus Beobachtungen blausüchtiger Kranker. Arch. Physiol. (Halle) *10*, 266 (1811).
44b. Nasse Ch. F.: Von einer erblichen Neigung zu tödlichen Blutungen. Horn's Arch. med. Erfahrung 1820.
45. Otto J. C.: An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families. Med. Repository *1–4*, 128 (1803).
46. Pfenninger H.: Der Stammbaum der Bluter von Wald (Zürcher Oberland) 1550–1932, mit besonderer Berücksichtigung der Blutgruppenzugehörigkeit, p. 56. Diss. Zürich 1934.
47. Pianta M. A.: Die Bluter in den letzten Generationen der hämophilen Stammbäume im Kanton Graubünden mit besonderer Berücksichtigung des Vorkommens von Blutergelenken und der Blutungsbereitschaft der Konduktoren. Diss. Bern 1953.
48. Platter F.: Observationes medicae. Lib. III, p. 726. Basel 1614.
49. Rave A.: Beobachtungen und Schlüsse aus der pract. Arzneiwissenschaft. Münster 1798. Zitiert nach Bulloch und Fildes [7], Vol. 1, p. 320.
50. Reinert H.: Über Hämophilie, p. 14. Diss. Göttingen 1869.
51. Richard K.: Beobachtung einer beynahe tödtlichen Blutung in Folge von Blutegelstichen bey Behandlung einer Exostosis im Jahre 1830. Verh. verein. ärztl. Ges. der Schweiz *1831*, 64.
52. Ricius P.: Liber theoretice nec non practice Alsahavarii. Fol. CXLV, cap. XV, p. 145. Augsburg 1519.
53. Rieken Ch.: Neue Untersuchungen in Betreff der erblichen Neigung zu tödtlichen Blutungen, p. 87. Frankfurt am Main 1829.
54. Rothschild: Über das Alter der Haemophilie, p. 7. Diss. Berlin 1882.
55a. Sahli H.: Über das Wesen der Hämophilie. Z. klin. Med. *56*, 264 (1905).
55b. Sahli H.: Lehrbuch der klinischen Untersuchungs-Methoden, p. 283. Leipzig 1914.
56. Schloessmann H.: Die Hämophilie. N. dtsch. Chir. *47* (1930).
57. Schmidt A.: Zur Blutlehre. Leipzig 1892.
58. Schmutzler R.: Hämophilie und verwandte hämorrhagische Diathesen. Schweiz. med. Wschr. *95*, 854 (1965).
59. Schoenlein J. L.: Allgemeine und specielle Pathologie und Therapie. 4. Aufl. St. Gallen 1839.
60. Stahel H.: Die Hämophilie in Wald. Diss. Zürich 1880.
61. Stalder G. und Bühler U.: Erbbiologische Probleme der Hämophilie. Méd. et Hyg. (Genève) *1965*, 1194.
62. Stoehr G. J.: Über Haemophilie oder die erbliche Anlage zu tödtlichen Blutungen, p. 24. Diss. Erlangen 1850.
63a. Thormann F.: Beobachtungen aus dem Gebiet der Chirurgie. Schweiz. Z. Nat.Heilk. *2*, 340 (1837).
63b. Thormann F.: J. Chir. Augenheilk. *30*, H. 2 (1841).
64. Van der Wiel St.: Observationes rarae. Cent. Prior, obs. 18, p. 84. Leyden 1687. Lat. Übersetzung von: Hondert seltsame aanmerkingen, son in den genees- als heelen snij-konst. 1682.
65. Vieli P. A.: Observation sur les Bluters ou hommes saignants. J. Méd. Chir. prat. *17*, 340 (1846).
66. Virchow R.: Arch. path. Anat. *28*, 426 (1863).
67a. Vogel F.: Blut *1*, 214 (1955).
67b. Vogel F.: Humangenetik *1*, 253 (1965).

Curriculum vitae

Als Bürger von Ruswil LU und von Fischbach LU am 7. Juli 1937 in Ruswil geboren, besuchte ich daselbst die Primarschule. Nach acht Jahren Gymnasium an der Mittelschule Beromünster und an der Stiftsschule Engelberg immatrikulierte ich mich 1958 für die vorklinischen Semester an der Universität Freiburg i. Ue. Dem klinischen Studium oblag ich an der medizinischen Fakultät der Universität Basel, ausgenommen ein Semester in Paris und das halbjährige Praktikum am Bezirksspital in Langenthal. Im Herbst 1965 legte ich in Basel das medizinische Staatsexamen ab. Anschließend arbeitete ich am Fliegerärztlichen Institut in Dübendorf; seit Juli 1967 bin ich Assistenzarzt am Kinderspital Zürich.

Hans Häfliger